

# Essais Thérapeuthiques de la 6-Mercaptopurine dans les Leucoses aiguës et quelques autres Hémopathies

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 JUIN 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**REYMOND Andrée**

Diplômée de Médecine du Travail

Diplômée d'Hygiène et d'Action Sanitaire et Sociale

Née le 2 Février 1928 à GRENOBLE (Isère)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



ESSAIS THÉRAPEUTIQUES  
DE LA 6-MERCAPTOPURINE  
DANS LES LEUCOSES AIGÜES  
ET QUELQUES AUTRES HÉMOPATHIES

---

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....  
Doyen .....  
Assesseur .....

MM. J. LÉPINE  
HERMANN  
GATE

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE,  
SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

## PROFESSEURS

|                                                          |                         |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Clinique médicale A.....                                 | MM. FROMENT             |
| Clinique médicale B.....                                 | P. RAVAUULT             |
| Clinique chirurgicale A.....                             | SANTY                   |
| Clinique chirurgicale B.....                             | WERTHEIMER              |
| Clinique ophtalmologique.....                            | BONNET                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....                   | MAYOUX                  |
| Clinique urologique.....                                 | CIBERT                  |
| Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....           | DUFOURT                 |
| Clinique dermatologique et syphiligraphique.....         | GATE                    |
| Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....     | DECHAUME                |
| Clinique des maladies infectieuses et bactériologie..... | SEDALLIAN               |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....       | GUILLEMINET             |
| Clinique gynécologique.....                              | POLLOSSON               |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....              | PIGEAUD                 |
| Clinique stomatologique.....                             | DUCLOS                  |
| Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....  | BERNHEIM                |
| Pharmacie et Pharmacologie.....                          | DREVON                  |
| Physiologie.....                                         | HERMANN                 |
| Anatomie pathologique.....                               | J.-F. MARTIN            |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....   | PONTHUS dét. à Beyrouth |
| Médecine du Travail.....                                 | BOURRET                 |
| Parasitologie et Pathologie exotique.....                | GARIN                   |
| Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....  | ROCHET                  |
| Chimie organique et Toxicologie.....                     | CHAMBON                 |
| Pathologie générale et expérimentale.....                | JOSSEAND                |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....            | DELORE                  |
| Anatomie.....                                            | GABRIELLE               |
| Pathologie interne.....                                  | CROIZAT                 |
| Chimie biologique et médicale.....                       | ENSELME                 |
| Pathologie chirurgicale.....                             | MALLET-GUY              |
| Histologie.....                                          | NOEL                    |
| Pharmacie galénique et matière médicale.....             | REVOL                   |
| Médecine légale et déontologie.....                      | ROCHE                   |
| Thérapeutique.....                                       | LEVRAT                  |
| Hygiène.....                                             | SOHIER                  |
| Biologie médicale.....                                   | JOURDAN                 |
| Propédeutique chirurgicale.....                          | BERTRAND.               |
| Botanique et cryptogamie.....                            | NETIEN                  |
| Pharmacie analytique pharmaceutique.....                 | BADINAND.               |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... MM. BANSSILLON  
Physique biologique..... BERGER

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| Parasitologie..... MM.     | Bactériologie..... MM. |
| Parasitologie..... COUDERT | A. BERTOYE             |
| Histologie..... ROMAN      | CHATONNET              |
| Histologie..... X...       | J.-F. CIER             |
|                            | R. CREYSEL             |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                                         |                                     |             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| MM.                                     |                                     | MM.         |
| Pathologie médicale..... BRUN           | Anatomie pathologique..             | A. GUICHARD |
| Pathologie médicale..... M. GIRARD      | Anatomie.....                       | M. LATARJET |
| Pathologie médicale..... P. GIRARD      | Neuro-chirurgie.....                | LECUIRE     |
| Pathologie médicale..... JEUNE          | Oto-rhino-laryngologie ..           | X...        |
| Pathologie médicale..... VACHON         | Ophtalmologie.....                  | PAUFIQUE    |
| Pathologie médicale..... GALLY          | Urologie.....                       | PERRIN      |
| Pathologie médicale..... GONIN          | Dermato-syphiligraphie ..           | THIERS      |
| Pathologie chirurgicale..... BERARD     | Médecine légale.....                | X...        |
| Pathologie chirurgicale..... DARGENT    |                                     |             |
| Pathologie chirurgicale..... DESJACQUES |                                     |             |
| Pathologie chirurgicale..... LABRY      |                                     |             |
| Pathologie chirurgicale..... MANSUY     |                                     |             |
| Pathologie chirurgicale..... A. TRILLAT |                                     |             |
| Pathologie chirurgicale..... GUILLET    | Hygiène..... MM.                    |             |
| Orthopédie..... J. MARION               | Histologie..... BENAZET             |             |
| Obstétrique..... BROCHIER               | Physique biologique..... L. DUMONT  |             |
| Obstétrique..... MAGNIN                 | Pharmacie et Pharmacol. A. CIER     |             |
| Obstétrique..... MATHIEU                | Chimie organ. et toxicol. L. PERROT |             |

## CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président ; BERNHEIM, BOURRET, CREYSEL, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

# Essais Thérapeuthiques de la 6-Mercaptopurine dans les Leucoses aiguës et quelques autres Hémopathies

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 JUIN 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**REYMOND Andrée**

Diplômée de Médecine du Travail

Diplômée d'Hygiène et d'Action Sanitaire et Sociale

Née le 2 Février 1928 à GRENOBLE (Isère)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



## A MES GRANDS PARENTS

Leur vie a été un exemple de travail et d'union.  
Qu'ils trouvent dans cette thèse le témoignage  
de mon affection et de ma gratitude.

## A MON PÈRE

## A MA MÈRE

Ils m'ont permis de réaliser un de mes vœux  
les plus chers. Qu'ils soient assurés de ma recon-  
naissance et de toute ma tendresse.

## A MON FIANCÉ

En souvenir de ces années d'études qui nous  
ont rapprochés dans le même idéal.

## A TOUS LES MIENS

## A MES AMIS



## A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Nous avons eu le privilège de recevoir son enseignement depuis les extrêmes débuts de notre médecine, c'est dire combien nous avons pu apprécier toute l'étendue de ses connaissances, qu'il sait répandre autour de lui avec patience, clarté, finesse et ce sens de l'humour qui clarifie et aide à comprendre les plus subtils détours de l'hématologie.

Nous apprécions tout l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant le sujet de ce travail, qui voudrait être le modeste témoignage de notre respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM

Nous sommes heureuse de le compter aujourd'hui parmi nos juges. Que sa haute compétence ne lui fasse pas juger trop sévèrement ce travail.

Monsieur le Professeur J. BOURRET

Nous avons toujours trouvé en lui la plus bienveillante attention, et bien que ce travail soit peut-être éloigné de ses préoccupations, nous ne voulions pas manquer de lui renouveler nos remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé R. CREYSSEL

Nous avons apprécié en lui sa haute compétence de chimiste. Son dynamisme, jamais en défaut, a été souvent un encouragement à poursuivre avec ardeur ce travail qu'il accepte aujourd'hui si aimablement de juger.

## A Monsieur le Docteur REVOL

Médecin des Hôpitaux

Nous avons toujours trouvé en lui, tout au long de l'élaboration de ce travail, la plus grande compréhension. Son objectivité a été pour nous un critère auquel nous nous sommes maintes fois référée.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

## A Monsieur le Docteur C. MOURIQUAND

Il a guidé nos premiers pas dans ce travail.  
Qu'il accepte tous nos remerciements.

## A Monsieur le Docteur FAVRE-GILLY

Qui a toujours accueilli nos démarches avec la plus grande amabilité.

## A Monsieur le Docteur J. THIVOLLET

Qui a bien voulu s'intéresser à notre expérimentation clinique.

## A Monsieur le Docteur P. MOREL

## INTRODUCTION

---

Ce travail rassemble 53 observations comprenant en majorité des **leucoses aiguës**, traitées pour la plupart dans le service d'hématologie du Professeur Croizat et du Docteur Revol ; quelques-unes proviennent du service de Pédiatrie du Professeur Bernheim, une du service du Professeur Froment. Tous ces malades, à un moment ou un autre de leur affection, ont reçu de la **6-mercaptopurine**.

Cette étude va essayer de montrer à la lumière de ces cas cliniques, le rôle que ce nouvel antimétabolite peut prétendre jouer dans le traitement actuel des leucoses aiguës, et ses indications dans quelques autres maladies du système hématopoïétique.

Avant d'aborder l'examen de ce composé et de son action, il convient, par un bref rappel, de le situer au milieu des diverses thérapeutiques essayées, aussi diverses que les symptômes et que les hypothèses pathogéniques qui les ont motivées, mais toutes avec plus ou moins d'échecs, nous ne pouvons dire succès en parlant de cette maladie décevante dont le diagnostic, même aujourd'hui, « équivaut à un arrêt de mort » (Savy).

---



## CHAPITRE PREMIER

---

### LA LEUCOSE AIGUË

---

#### I. — GÉNÉRALITÉS

• La leucémie est une **découverte moderne**. Les premiers exposés remontent à **1840**.

— En **1889**, Epstein trace le tableau clinique de la leucémie aiguë.

— Fraenkel, en **1895**, au Congrès de Berlin, en décrit la physiologie hématologique.

— En **France**, la première étude d'ensemble est celle de Gilbert et Weil, en **1899**.

• Cette affection ne pouvait, en effet, être connue avant les progrès que **la physiologie du sang** et **les recherches microscopiques** ont fait faire aux sciences médicales. Il n'est pas douteux que cet état morbide comme toutes les autres cachexies, a dû exister de tout temps, et, est aussi ancien que la nature humaine. Virchow rappelait, dès son premier travail, qu'Hippocrate avait déjà signalé des observations de diathèse hémorragique, de cachexie splénique ou lymphatique, d'altération du sang, que l'on pourrait, dans bien des cas, rapporter à la dyscrasie sanguine que nous étudions.

• Mais tous les faits que l'on pourrait ainsi recueillir, ne dépasseront jamais le stade de l'hypothèse, car la leucémie ne peut être affirmée sans l'examen microscopique du sang.

**Son diagnostic est un diagnostic cytologique.** C'est la prolifération dans le système hématopoïétique, d'éléments jeunes de la série blanche, éléments succédant à la cellule réticulaire de la trame et se trouvant à la tête de nombreuses lignées. Les composants peuvent être **complètement indifférenciés** : hémocytoblastes — ou déjà **orientés vers leur espèce définitive** : myéloblastes, lymphoblastes, monoblastes. Cette indifférenciation relative explique la parenté qui existe entre les **leucémies aiguës, les réticuloses aiguës et les réticulosarcomes**.

• Ces **maladies des tissus leucopoïétiques** se caractérisent par :

— **l'hyperplasie hémopoïétique**,

— **la métaplasie progressive** de tout le système hémopoïétique et même mésenchymateux, dont les éléments normaux sont remplacés ou étouffés par les éléments pathologiques caractéristiques de la maladie,

— **l'immaturation cellulaire** et le passage en plus ou moins grande quantité de ces éléments dans le sang,

— et **leur caractère évolutif** : la leucémie étant jusqu'à ce jour une **maladie extensive, progressive et mortelle**.

A ce terme de leucémie envahissement du sang par les leucocytes, on préfère aujourd'hui celui de **leucose**, qui ne présume en rien de la quantité des leucocytes sanguins et qui englobe à la fois les formes leucémiques et aleucémiques.

• Cette maladie dont **la fréquence** semble s'être accrue au cours de ces dernières années, est parmi les diverses hémopathies, la plus souvent retrouvée, d'après la dernière statistique de Croizat et Revol : 190 sur un total de 340 leucémies.

• **La physionomie clinique** et hématologique est maintenant bien connue, tant dans sa **forme typique** que dans **les formes cliniquement ou hématologiquement anormales**, pseudosepticémiques, cryptoleucoblastiques, anémiques pures, termes de transition avec les réactions tumorales ou systématiques malignes, toutes formes complexes sur lesquelles Croizat insistait dernièrement.

• **La nature du processus** a été diversement interprétée. A la simple **hyperplasie** de Ranvier, Naegeli et Ferrata semble aujourd'hui faire place le « **véritable cancer du sang** » de Bard et Storti. Hypothèse séduisante, cadrant bien :

— avec cette **multiplication anarchique** des cellules sanguines qui échappent ainsi à leur régulation antérieure et deviennent autonomes,

— avec **les données de l'expérimentation** sur l'animal. Il faut chez la souris un broyat de tissu leucémique, non un filtrat, pour inoculer la maladie.

L'inoculation d'une seule cellule, en effet, suffit (Fürth et Richter, 1937), mais encore faut-il qu'elle soit intacte (Storti, 1937) ; de plus, la voie d'inoculation permet d'obtenir des leucémies, si l'injection est intra-veineuse - des tumeurs localisées, si l'injection est sous-cutanée ; la poule présente, elle aussi, une leucémie spontanée plus sûrement due à un virus (Storti) : l'inoculation par filtrat (Ellermann et Bang, 1912) peut amener la production de leucémies et de tumeurs, conjointement ou séparément. Le fait est confirmé par Oberling et Guérin.

**Mais le problème étiologique reste entier.**

— **Origine virale ?** Des images de virus auraient été mises en évidence par Bessis dans les cellules leucémiques, mais la preuve formelle de leur identité et de leur relation de cause à effet avec la maladie n'a jamais été apportée.

— On a incriminé **les agents radio-actifs**, les corps toxiques tel le benzol, les traumatismes osseux (P.E. Weill et Bouvier), les carences multiples (Naegeli, Curschann), les perturbations endocriniennes et plus particulièrement le cycle génital (Revol, Millet et Thivollet) et parlé de l'importance de l'hérédité (Videback).

## II. — HISTORIQUE DU TRAITEMENT

L'incurabilité des leucoses aiguës a, de tout temps, stimulé les recherches d'éléments capables de s'opposer à son processus inexorable, mais, devant l'absence de données étiologiques précises, on comprend la diversité des thérapeutiques essayées.

A titre historique, signalons les émissions sanguines (obs. de Craigie en 1842), vite abandonnées, de même que les saignées locales, les iodures de potassium et de fer (Bennett et Craigie),

le mercure, le quinquina et le sulfate de quinine par analogie avec la malaria, le fer à cause de ses propriétés antihémorragiques et, dans le but de bloquer le système réticulo-endothélial (Lemaire, en 1900), l'huile soufrée, l'injection IV de rodoquine, le benzol et le novarsénobenzol dont Weill et Isch-Wall signalaient, en 1932, l'heureux effet sur les stomatites des leucoses aiguës, l'acide adénylique, les injections d'extraits de foie.

— Plus actuels, mentionnons les essais de vitamine C à forte dose par Plum et Thomsen en 1936, d'extraits parathyroïdiens, placentaires, d'uréthane à déconseiller dans les leucoses aiguës. La colchicine, en se basant sur ses propriétés caryolytiques découvertes par Dustin et son action sur les leucémies de la souris, fut essayée par J. Bernard en 1939, puis par Guichard à Lyon, en 1946, qui confirment son action sur les mitoses, mais aucun effet frénateur sur la maladie ; l'affinité tumorale du trypanosome *Cruzi* l'a fait employer dans un cas par Croizat et Revol à Lyon et Chevallier à Paris. Les moutardes nitrogénées, trop toxiques, n'ont donné que des résultats décevants. La recrudescence ménopausique et le tribut plus lourd que paie le sexe masculin ont fait essayer **les œstrogènes de synthèse** (Zoeger, Lesourd, Sterboul et Helmeyer en 1947).

— Au milieu de ces diverses thérapeutiques, **la radiothérapie** mérite une place spéciale. Malgré ses succès dans les leucémies chroniques, elle reste contrindiquée dans les formes aiguës dont elle semble accélérer l'évolution (observation de Lemaire en 1940, de Mouriquand, Wenger et Revol en 1938, de Boudet en 1946).

Cependant, Forkner rapporte des cas de rémissions après un traitement radiothérapique, de même Rosenthal et Harris; un cas de Revol semble avoir eu une survie de 5 mois, grâce à de petites doses sur les adénopathies ; chez un de nos malades (obs. 2) elle n'a pas été favorable sur l'état sanguin. Il ne faut cependant pas la proscrire systématiquement et s'il vaut mieux s'en abstenir dans les formes anémiques, hémorragiques, elle semble indiquée dans les cas de leucosarcomatoses, où le processus tumoral l'emporte sur le processus leucémique, et qui sont souvent très sensibles (l'obs. 14 en est un exemple). Dans le but de répartir les doses, Revol et Papillon ont essayé des injec-

tions de **sang irradié** sans succès notable ; les injections de **mésorhodium** (Gloor) ont été un échec, de même les essais de **radio-isotopes** : P 32 ou As 35.

— **Les antiinfectieux** n'ont apporté, semble-t-il, aucune modification malgré quelques observations intéressantes rapportées à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1946, après l'emploi de pénicilline ; il en est de même après l'utilisation de sulfamides (Scharff). Dernièrement, les essais de J. Bernard, de Plauchu et Révol avec l'auréomycine se sont montrés infructueux. Les antibiotiques sont d'un grand secours dans la lutte contre les phénomènes infectieux des leucoses aiguës mais n'influencent pas l'évolution même de la maladie.

— Mentionnons enfin deux **méthodes chirurgicales** : la splénectomie (Musham) tentée dans deux cas et suivie immédiatement de mort ; et l'énervation carotidienne.

— Mais, en fait, une des premières méthodes capable de provoquer délibérément des rémissions au cours des leucoses aiguës fut, en 1947, l'**exsanguino-transfusion** de M. Bessis (Bessis et J. Bernard).

D'après la statistique de Bessis et Dausset :

Sur 50 leucoses aiguës traitées de cette façon, ils obtinrent 11 rémissions complètes. Ces résultats furent retrouvés par d'autres auteurs, en particulier par Croizat et Révol (Thèse de Robert, 1948), qui avaient déjà obtenu parfois des succès du même ordre par les transfusions simples.

Elle semblerait agir en apportant des éléments de remplacement, ou des substances antileucémiques en quantité importante : leur nature n'a jamais été précisée. Elle a, à son passif, certaines difficultés d'application, certaines servitudes techniques, mais, à son actif, son innocuité absolue et jamais d'accidents graves.

**Les transfusions sanguines** abondantes et répétées ont une action anti-anémique et hémostatique. Elles agissent au même titre que l'exsanguino-transfusion sur la prolifération leucoblastique mais à un degré moindre. Elles sont d'un emploi plus facile et restent au premier plan de la thérapeutique.

### III. — TRAITEMENT ACTUEL

Notre ignorance nous interdit encore l'espoir d'un traitement étiologique. **Les thérapeutiques palliatives** conservent un rôle important contre l'anémie, les hémorragies (coagulants, transfusions), l'infection (antibiotiques), les douleurs.

Mais le but des recherches de ces dernières années a été de **lutter contre la prolifération leucoblastique**. Ce traitement à visées pathogéniques peut être réalisé de différentes façons :

1) **par essai de maturation des cellules leucémiques**. L'arsenic très employé par Lissauer, l'**acide paraminobenzoïque** à la suite des travaux de Bichel et de Zarafonetis se sont montrés sans action.

L'**acide folique**, la **dioptérine**, la **téoptérine**, la **vitamine B12** ont même paru aggraver la leucose (Farber). Spigliati aurait eu des résultats avec le **citrovorumfactor**. In vitro, des essais de maturation des éléments indifférenciés du sang n'ont jamais abouti : une cellule leucoblastique n'évolue jamais vers une cellule adulte à la différence d'une cellule normale et des recherches chimiques ont montré que sa teneur en certains constituants (histamine par exemple), était celle d'une cellule adulte. C'est une cellule qui, non seulement est arrêtée dans son développement, mais qui subit, de plus, des modifications morphologiques énormes par rapport à l'élément normal qu'elle représente (lobulation du noyau, mitoses pathologiques, etc...) ; cette cellule serait en outre privée d'un des principaux constituants antigéniques des leucocytes normaux (Grabar, J. Bernard).

2) **par destruction des cellules atteintes** : les recherches de ces dernières années se sont montrées particulièrement actives dans ce domaine. Depuis la démonstration des relations entre le tissu lymphoïde et le cortex surrénal par Dougherty et White dès 1943, les **hormones surrénales** (cortisone, A.C.T.H.) ont été em-

ployées en raison de leur activité lympholytique, mais aussi régulatrice ; il semble, en effet, que la cortisone (ou l'A.C.T.H.) n'est pas tellement douée d'une action antimitotique, mais plutôt d'une action antileucémique peut-être du même ordre que celle obtenue par les transfusions. Avec ces hormones qui constituent actuellement la base du traitement des leucoses aiguës, se placent des corps chimiques à activité antimitotique. Étant donnée la place que tient la **6-mercaptopurine** dans ce domaine, nous les étudierons en détail ultérieurement.

Nous pouvons déjà dire, cependant, que, depuis la transfusion sanguine (1947) la leucémie aiguë est devenue une maladie toujours fatale mais **réversible**. Les traitements actuels se montrent capables de provoquer des rémissions et l'espoir des hématologistes est de prolonger leur durée, d'éloigner à ce point les rechutes, qu'un jour arrive où il ne soit plus à redouter de lire une lame de sang.

---



## CHAPITRE II

---

### LA 6-MERCAPTOPURINE

---

#### I. — NOTIONS D'ANTIMÉTABOLITE

##### A) Généralités.

La destruction du tissu leucosique devrait être **complète** et **sélective**, ne s'attaquant jamais qu'aux cellules anormales, laissant intactes les autres. Aucune des substances actuelles ne possède cette qualité mais les cellules leucosiques étant plus fragiles, elles sont plus faciles à détruire, et tous les traitements cytodestructeurs reposent sur le principe d'une sensibilité différente des cellules leucémiques et des cellules normales (Dameshek, Farber, Marinone).

Parmi les produits utilisés :

— les uns ont une action typiquement **caryocynétique** : ce sont par exemple la **colchicine** et ses dérivés, des antibiotiques à action colchicinique tels que la **patuline** expérimentée en Italie. Nous avons vu que ces produits n'avaient pas d'intérêt dans les leucoses aiguës.

— les autres ont une action **intercynétique**, pouvant agir :

- soit par altération des nucléoprotéines constituées : ce sont les substances dites **radiomimétiques** (uréthane, ypérite...),

- soit par inhibition de la formation des nucléoprotéines. C'est ce groupe de substances comprises sous le nom d'**analogues structuraux** qui nous occupera.

## B) Les analogues structuraux.

La notion d'**analogie structurale** est issue de la généralisation des travaux fondamentaux de Woods en 1940 sur les antisulfamides, et de Fildes qui, la même année, suggérait d'expérimenter les métabolites essentiels modifiés, suffisamment proches des métabolites naturels leur servant de modèles pour pouvoir s'unir aux mêmes enzymes, mais suffisamment dissemblables pour ne pas avoir leur activité métabolique. Bien que tous les poisons cellulaires, antibiotiques et agents pharmacologiques divers doivent leur activité à l'inhibition de certains processus du métabolisme, et ainsi pourraient être compris dans la définition d'antimétabolites, on réserve ce terme d'**antimétabolites** ou d'antagonistes, à des composés chimiques actifs sur un système enzymatique ou un processus métabolique bien défini, et dont l'action est inversée précisément par le métabolite inhibé, dont il doit, de plus, posséder la structure chimique. On admet que la configuration morphologique des molécules joue, dans la majorité des cas, un rôle bien plus important que la présence dans cette molécule d'un groupement fonctionnel donné. L'arrangement des atomes est plus important que leur nature même et que leur mode de liaison entre eux.

Plusieurs **méthodes** peuvent être utilisées pour transformer un composé organique donné en un corps considéré comme un analogue structural ; les plus courants s'appuient sur les concepts d'isomorphisme, d'isostérie, de doublement moléculaire et de cycle potentiel.

## C) Les antifoliques.

La synthèse de l'**acide folique** par Angier en 1945, la **leucopénie des anémies** de carence en vitamine B, le **rôle nocif de cette vitamine** dans les leucoses mettaient en valeur le rôle essentiel de cet agent dans la croissance cellulaire et, l'application du principe d'isostérie permettait d'obtenir un composé se comportant vis-à-vis des microorganismes comme « un antifolique » capable chez l'animal d'arrêter l'évolution de certains cancers expérimentaux : l'**aminoptérine** dont on tira de nombreux dérivés (amethoptérine, aninoptérine) par modification de certains groupements. L'expé-

rimentation clinique en a montré l'importance dans les leucoses aiguës (Farber en 1948, Jean Bernard). L'aminoptérine et l'améthoptérine sont les plus actifs. Des rémissions sont obtenues dans 25 à 30 % des cas, elles sont franches et complètes mais les accidents fréquents (ulcérations cutanées, désordres digestifs, hémorragies graves) en ont fait réduire l'emploi. Expérimentalement l'acide folique est capable de lever l'inhibition provoquée par les antagonistes. Snell et Cravens trouvèrent que la thymidine possédait à un degré moindre le même pouvoir.

#### D) Les antipurines.

Connaissant, d'autre part, le rôle primordial que jouent les **bases puriques** et **pyrimidiques** dans la synthèse des acides nucléiques, constituants cellulaires essentiels, on a tenté d'inhiber cette synthèse en faisant utiliser par les cellules tumorales des **analogues structuraux des purines et des pyrimidines**.

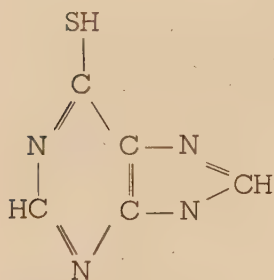
En fonction de ces données des centaines de corps ont été synthétisés par Hitchings et Elion depuis 1950. Les premiers essayés sont peu ou pas efficaces. Citons : le **thiouracile**, homologue soufré de l'uracile, dérivé pyrimidique. Il a donné quelques résultats dans les leucoses myéloïdes, aucun dans les leucoses aiguës. Le **triazolo-pyrimidine**, antagoniste de la guanine dont les effets expérimentaux ne furent pas retrouvés en clinique. Des observations ont décrit le rôle inhibiteur de la **2,6-diaminopurine** et de la **8-azaguanine**, antagonistes respectivement de l'adénine et de la guanine, sur la croissance de certains microorganismes et de certaines tumeurs des rongeurs. Un autre analogue pyrimidique : la **2, 4-diamino-5- (3' 4' dichloro-phényl), 6 méthylpyrimidine**, dont l'activité sur le paludisme est certaine, se montra actif dans les leucémies expérimentales et humaines, mais sa toxicité l'a fait abandonner. Il est intéressant de noter que ce groupe de dérivés possède une action antifolique montrant ainsi le rôle complexe de cette vitamine dans la synthèse des acides nucléiques. Enfin, des corps voisins, les **dihydrothiazines** ont été utilisées avec succès par Farber dans les leucémies aiguës de l'enfant.

En fait, de tous ces produits, le plus actif actuellement semble être la **6-mercaptopurine (6 MP)** ou SK 5357, commercialisée sous le nom de **Purinéthol**.

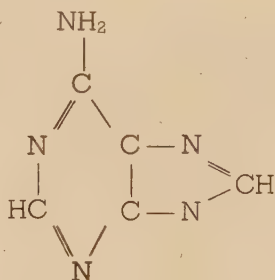
## II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA 6-MERCATOPURINE

### A) Aspect chimique.

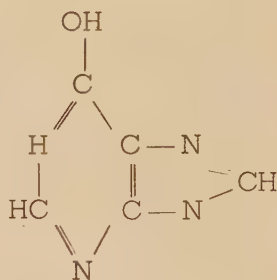
C'est un **antagoniste structural de l'adénine et de l'hypoxanthine**, base purique qui sont des constituants essentiels des acides nucléiques, synthétisé par Hitchings.



6-Mercaptopurine



Adénine



Hypoxanthine

— Le remplacement dans la molécule purine du **groupement hydroxyl** par un **groupement mercapto (SH)**, provoque la formation de **2-thiouracil** et de **2-thiothymine**, puis ensuite de **6-mercaptopurine** et de **thioguanine**.

La préparation peut se faire :

— A partir de l'hypoxanthine sur laquelle on fait agir un pentasulfure de phosphore chauffé à 200° pendant 12 heures dans de la tétraline. Le mélange est filtré et le résidu solide lavé avec l'éther de pétrole. Le produit brut est porté à ébullition avec 2 litres d'eau, puis filtré à chaud. Le pH ajusté à 4 avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré, on obtient un précipité de cristaux jaune foncé d'hydrate de 6-MP (54 %). On hâte la précipitation par un courant d'air à travers la solution. La 6-MP est ensuite purifiée par deux cristallisations successives. On suit par absorption des U.V. le point où ces réactions se produisent. On vérifie de même la pureté des composés. La réaction n'est pas

totale. Dans une série de sept expériences le taux de 6-MP purifié était de 60 %, le taux d'hypoxanthine brut de 37 %.

— Une variante de cette méthode consiste à substituer le groupement hydroxyde de l'hypoxanthine par un chlore, la 6-chloropurine ainsi obtenue est convertie en mercaptopurine par l'action de la thiourée.

— Une autre méthode consiste à partir de la 4-amino-5-nitro-6-chloro-pyrimidine. L'hydrosulfure de potassium réduit le groupement aminé et remplace simultanément le groupement chlore par SH ; le produit obtenu, traité par l'acide formique, conduit au 4-amino-5-formamido-6-mercaptopyrimidine qui par chauffage donne la 6-mercaptopurine. Enfin, il est signalé une synthèse partant du noyau imidazol.

## B) **Activité biologique expérimentale.**

De nombreux auteurs se sont penchés sur l'activité biologique de ce produit.

— G.B. Elion l'expérimente sur le ***lactobacillus casei***, microorganisme dont le besoin en acide folique peut être satisfait par certaines purines : thymine ou guanine (observation de Snell, Mitchell et Stokstad). Le milieu de base employé est celui de Landy et Dicken sans purine, plus ou moins modifié et auquel on ajoute de la thymine ou de l'acide folique pour obtenir des milieux tests. La croissance du bacille est notée en fonction de l'acide lactique produit. Cette production est proportionnelle, jusqu'à un certain seuil, à la quantité d'acide folique ; au delà elle reste constante malgré l'augmentation de ce dernier. La croissance avec la thymine est en général égale à la moitié de celle obtenue avec l'acide folique.

**La 6-MP inhibe la croissance du *lactobacillus casei***, cette inhibition est supprimée par les quatre purines naturelles adénine, guanine, xanthine et hypoxanthine. C'est donc « un antipurine » non un antifolique, car l'acide folique est sans action sur l'inhibition à moins de concentrations très faibles d'inhibiteurs.

**Des souches résistantes ont pu être obtenues.** L'étude de leur métabolisme permet de noter que le mutant utilise normalement la guanine et la xanthine, alors que l'adénine et l'hypoxanthine ne

lui sont d'aucun profit. Il possède, de plus, une exigence en acide folique augmentée par rapport à la souche sensible. Il reste inhibé par de nombreux autres antagonistes puriniques tels que la 2, 6-diaminopurine ou la 8-azaguanine. Inversement, le mutant résistant à la 2-6-diaminopurine qui a perdu la possibilité d'utiliser l'adénine, est plus sensible à la **6-MP**.

— **Les expériences d'Hutchinson sur le streptococcus faecalis** confirme l'action fondamentale antipurine de la **6-MP**. On a la possibilité d'obtenir avec ce microorganisme des mutants résistants qui le sont aussi vis-à-vis de l'améthoptérine.

— **Sur les tissus embryonnaires et les tissus en voie de régénération de Rana Pipiens**, la 6-MP amène un ralentissement de la croissance de la queue et la production de malformations. Thiersch n'a pas trouvé d'action nette sur le développement du fœtus du rat alors qu'il avait noté l'action spécifique de l'aminoptérine sur l'embryon ne déterminant chez la mère qu'une hypoplasie passagère.

— **La 6-MP**, comme la 2-6-diaminopurine, bloque la multiplication du virus vaccinal, alors que les antifoliques, actifs, surtout dans la croissance cellulaire rapide, sont sans action.

### C) **Activité sur les processus néoplasiques expérimentaux.**

1° Les études originales sur l'activité anticancéreuse de la 6-MP ont été rapportées par Clark. L'action sur le **sarcome de la souris Crocker (S.180)** s'est montrée unique puisque jusque-là les autres antipurines s'étaient avérées inefficaces. Des doses actives de 25 à 50 mgrs par Kg et par jour n'amènent durant les premiers jours qu'une régression modérée de la tumeur, inférieure à celle obtenue avec d'autres produits tels que le **T.E.M.** et les **acides 4-amino-foliques**. Cependant, contrairement à ces derniers, la **6-MP** produit sur la tumeur un **effet persistant** provenant d'une perte de vitalité des cellules tumorales qui ne peuvent être regreffées sur une souris saine. Enfin elle prolonge la **survie** des animaux traités chez lesquels le taux de guérison est de 30 % contre 13 % chez les animaux de contrôle.

— **Histologiquement** : à la 192<sup>e</sup> heure de traitement il y a prédominance de cellules géantes multinucléées à noyau énorme, très basophile avec un groupement de chromatine bigarré. Alors que

normalement le **S.180** contient de petites plages de nécroses qui vont en augmentant avec la tumeur, les **S.180 traités** en sont indemnes. Nous retrouvons là encore un certain pourcentage d'échecs et une résistance acquise, après plusieurs transplantations.

— Biesele a montré l'action inhibitrice de la **6-MP** sur les cellules cultivées in vitro du **S.180**, alors qu'elle s'était révélée peu active sur d'autres tumeurs, même si in vivo ces tumeurs avaient paru sensibles.

2° Il faut noter aussi son **action favorable sur l'adéno-carcinome E0771** de la souris, sur le **carcinome Bashford 63**, sur le **carcinome 1025**, le **carcinome épidermoïde** et l'**ostéo-sarcome Ridgway**, enfin sur le **sarcome R39 du rat**. Sur d'autres tumeurs elle s'est montrée inefficace. Mais, fait remarquable, établi par Gellhorn, elle agit sur certaines tumeurs cérébrales expérimentales de la souris : le **gliome 26**, tumeur du cerveau est inhibée in vivo et in vitro par la 6-MP.

3° Mais le fait essentiel qui a permis l'utilisation clinique de cet antimétabolite a été rapporté par Law et Goldin : **la 6-MP inhibe la leucémie lymphatique de la souris L.1210**. Elle quadruple la durée de vie de ces animaux et près de 50 % se retrouvent indemnes de leucémie. Pour ce résultat, des doses relativement faibles (300 à 600 mgrs par Kg de D.T.) semblent être aussi efficaces que des doses plus fortes (600 à 1.000 mgrs).

Par passages successifs sur des animaux traités on obtient des **souches résistantes** qui montrent une sensibilité accrue aux antifoliques. Cette activité antileucémique peut être atténuée par les ribosides et ribotides des purines physiologiques, mais on ne retrouve pas la facilité avec laquelle cette inversion est possible chez les microorganismes. L'association antipurine + antifolique potentialiserait l'action antileucémique de ces substances et diminuerait les chances de résistance.

#### D) Effets toxiques.

La toxicité de la 6-MP a été étudiée chez les divers animaux de laboratoire :

— **Chez la souris et le rat**, la dose léthale est de 225 mgrs par Kg en injection intrapéritonéale et 50 fois supérieure par voie orale. La mort n'est jamais immédiate. Elle se produit du

deuxième au sixième jour précédée par un amaigrissement et une asthénie croissante. A la nécropsie l'involution thymique est évidente et les lésions de l'épithélium de l'intestin grêle expliquent la diarrhée. Une particularité à signaler chez le rat : il présente une dyspnée intense avec suffusion pleurale. Dans le cœur et le foie les lésions histologiques de nécrose sont nettes, de plus dans le cœur des lésions de myocardite aiguë ont été trouvées chez 5 rats sur 6. Du point de vue hématologique, les altérations sont caractérisées par de la réticulopénie, de la lymphopénie et l'élévation de l'hématocrite.

— **Chez le chien.** Les premiers symptômes d'intoxication sont les vomissements après trois doses intraveineuses de 50 mgrs par Kg, puis de l'anorexie, de la diarrhée sanglante. L'amaigrissement est important, la sclérotique et les muqueuses sont jaunées. Dans le sang, on note de l'hémoconcentration, de l'hypochlorémie, de l'hyperbilirubinémie et de la granulopénie. L'autopsie révèle des lésions évidentes sur l'intestin et les autres organes sont jaunes. L'histologie montre des zones de nécrose dans le foie, des altérations médullaires et des atypies dans les noyaux des cellules glandulaires. Lorsque le traitement dure plusieurs jours, les manifestations anémiques dominent sans altérations plasmatiques.

## E) Métabolisme.

L'étude du métabolisme de la 6-MP a été faite par Elion et Hamilton à l'aide de traceurs marqués : **8 C14** ou **S 35**.

— Chez le ***lactobacillus casei*** la 6-MP est rapidement métabolisée.

— Chez la **souris** une grande partie est éliminée rapidement, une autre partie se distribue aux divers organes avec une concentration supérieure dans le foie, moindre dans le cerveau. La radioactivité du sang maximum 1/2 heures après l'injection I.P. diminue rapidement (50 % 2 heures après).

— **Chez l'homme**, Hamilton, Elion et Basel, après une injection I.V. de 88 mgrs de 6-MP radioactive à un enfant leucémique de

14 Kg, constatent que le métabolisme est rapide. La radioactivité est encore importante 9 jours après l'injection et nulle 29 jours plus tard. Pendant le premier jour, la radioactivité la plus intense se trouve dans le plasma, 9 jours après elle est répartie aux globules rouges. Une dose importante est présente dans le liquide céphalo-rachidien 5 minutes après l'injection où elle atteint en 30 minutes la moitié du taux du sang, puis elle diminue et disparaît 8 jours après. La 6-MP traverse la barrière sanguine ; on la retrouve dans l'urine 3 à 5 heures après l'injection où 15 % de la radioactivité appartient à la 6-MP, 15 % à l'acide thiourique, 40 % sont représentés par le sulfate de 6-MP qui augmente progressivement avec la diminution de la 6-MP et de l'acide 6-thiourique.

**En conclusion**, tous ces faits tendent donc à prouver que la 6-MP agit comme un **antimétabolite** dans le métabolisme des purines sans qu'il soit possible actuellement d'en préciser les modalités exactes. Le composé paraît **prévenir** avant tout l'**utilisation de l'hypoxanthine**, puis de l'**adénine**, tandis qu'il a peu d'effet sur la guanine et la xanthine. En effet, l'acquisition de la résistance au produit se manifeste par des altérations de ce métabolisme. Notons de plus que la 6-MP est un inhibiteur de la xanthine-oxydase qui, à son tour l'oxyde en acide 6-mercapto-urique. Il se pourrait aussi que son mécanisme d'action soit lié au groupe « mercapto » plutôt qu'à la portion « purine », puisque la méthylation de ce groupement en abolit l'activité inhibitrice. Elion, Singer, Hitchings ont donné une explication possible du mode d'action de la 6-MP ; elle interviendrait dans la transformation de l'adénine en guanine par l'intermédiaire de l'hypoxanthine.

De plus, la teneur plus grande des cellules hyperactives et néoplasiques, en particulier, en acides nucléiques, permet de comprendre l'action sélective de l'antimétabolite sur les leucoblastes. L'administration du produit amène une diminution des caryocynèses.

D'autre part le **développement de la résistance** qui nous apporterait des indications utiles sur la connaissance du mode d'action de la 6-MP a été étudiée avec soin et plusieurs hypothèses en ont été données. Il pourrait provenir **soit de la cellule malade** sur

laquelle l'antimitotique n'a plus d'action, **soit** d'un réflexe de défense de l'**hôte**. On a invoqué le développement d'un mécanisme de détoxication, l'élimination d'un enzyme actif, une synthèse et une concentration accrue du métabolite inhibé, des modifications de la sensibilité cellulaire, le développement d'un autre processus de synthèse. Aucune de ces hypothèses n'a été démontrée. Peut-être y a-t-il intrication de plusieurs mécanismes ?

---

## CHAPITRE III

---

### EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

---

Toutes ces données expérimentales, en particulier les résultats obtenus dans les leucémies de la souris, ont conduit à l'utilisation en clinique de ce nouveau produit. Ces essais, depuis avril 1952, ont fait l'objet des publications d'un grand nombre d'auteurs tous réunis lors de la conférence de la "New-York Academy of Sciences" sur la 6-MP, les 30 avril et 1<sup>er</sup> mai 1954. Citons les noms de Burchenal, Farber, Jean Bernard, Reindler, Soan, Bethele, Fontain, Dameshek et G. de Asoua.

Depuis un an et demi dans le service de M. le Professeur Croizat nous utilisons cet antimétabolite avant tout dans les leucoses aiguës, mais il a été expérimenté aussi dans quelques cas de leucémies chroniques et de néoplasies diverses. Au total, 55 observations qui se répartissent ainsi :

#### Leucémies aiguës :

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Enfant .....                            | 14 |
| Adulte .....                            | 24 |
| Leucémies myéloïdes chroniques.....     | 2  |
| Leucémies myéloïdes en poussée aiguë. . | 5  |
| Myélomes aleucémiques.....              | 2  |
| Leucémies lymphoïdes .....              | 1  |

#### Néoplasies diverses :

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Réticulosarcome ..... | 1 |
| Hodgkin .....         | 1 |
| Myélome .....         | 1 |
| Néo-bronchique .....  | 2 |

Notre expérimentation s'est étendue de décembre 1953 à mai 1955, un peu hésitante au début, plus assurée ensuite, il semble que nous pouvons actuellement tirer certaines conclusions de ces essais.

### A) Définition.

Il faut noter dès à présent, la difficulté de tester objectivement un traitement dans cette maladie aux aspects polymorphes; à évolution immédiate souvent imprévisible dont la formule sanguine subit des variations quotidiennes du fait de l'affection, du fait de l'imprécision cytologique de certaines formes. De plus, comme dans notre ignorance actuelle notre but est de permettre au malade de mener une vie aussi normale que possible, au traitement de fond à apprécier ont toujours été associées des thérapeutiques palliatives que nécessitaient les besoins du moment. Parmi celles-ci les plus employées sont les antibiotiques et les transfusions capables, on l'a vu, d'amener à elles seules des améliorations. Aucune de ces observations n'est donc véritablement « pure » tant il est vrai que la leucémie humaine ne peut être considérée uniquement comme une maladie expérimentale.

Il convient aussi de préciser les différents critères qui vont nous permettre de juger de la valeur du traitement. Ce sont l'action sur l'état général, l'action sur les signes objectifs (foie, rate, adénopathies), l'action sur les signes hématologiques (sang périphérique et moelle). Nous adopterons ici la classification et les définitions rigoureuses que donne Jean Bernard :

— **Une rémission complète** est caractérisée par un état clinique normal, un hémogramme normal, moins de 7 % de leucoblastes et de cellules lymphoïdes suspectes dans la moelle.

— **Une rémission bonne**, par un état clinique normal, un hémogramme normal, un myélogramme avec de 7 à 25 % de leucoblastes et de cellules lymphoïdes suspectes.

— **Une rémission incomplète**, par un état clinique satisfaisant, une nette amélioration sanguine, un taux normal de polynucléaires, une amélioration médullaire (20 à 50 % de leucoblastes).

— **Une amélioration sanguine** et clinique ou seulement sanguine.

— **Un échec.**

Pour Burchenal, la moelle est en rémission lorsque le taux des cellules souches plus les éléments lymphoïdes suspects est inférieur à 30 % ; la rémission est partielle si ce taux est compris entre 30 et 70 %. Sa classification est donc moins rigoureuse que celle de Jean Bernard.

Pour évaluer ces résultats, nous envisagerons successivement les leucémies aiguës de l'enfant, puis celles de l'adulte, étant donnée la sensibilité extrêmement différente du jeune à toutes les thérapeutiques antileucosiques.

## B) Leucémies aiguës de l'enfant.

14 enfants furent traités avec la 6-MP parmi lesquels 4 filles et 8 garçons s'étageant entre 2 et 12 ans. 9 furent hospitalisés dans le service du Professeur Croizat (obs. 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14), 5 dans le service du Professeur Bernheim (obs. 1, 3, 4, 5, 6) dont un (obs. 6) fut ensuite suivi par M. Exbrayat à qui nous devons les renseignements obtenus. Au début, la 6-MP ne fut administrée que lors de l'hospitalisation des enfants, puis notre connaissance de ce produit devenant plus précise, nous l'avons donné en consultation tout en soumettant les malades à des contrôles réguliers.

**Les modalités de traitement** ne furent pas les mêmes chez tous.

I. — **Six reçurent de la 6-MP seule**, c'est-à-dire avec transfusions et antibiotiques, mais sans autre antimétabolique associé, ceci au moins pendant un certain temps (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6), dont **2 en début** de traitement (obs. 1, 2), **4 après un traitement cortisoné** (obs. 3, 4, 5, 6).

— **Chez les 8 autres, 6-MP et cortisone** furent toujours associés soit initialement (obs. 7 et 8), soit secondairement après inefficacité de celle-ci (obs. 9, 10, 11, 12, 13, 14).

**Les doses** employées furent celles préconisées par Burchenal : **2 mgrs 5 par Kg et par jour per os**. Elles furent un peu inférieures au début de notre utilisation du produit ; de même, à ce moment-là notre thérapeutique avait un aspect discontinu, arrêté dès la chute des globules blancs, alors que par la suite, malgré la leucopénie, le traitement fut continué plusieurs semaines (11 semaines dans l'obs. 2) comme le préconise J. Bernard.

I° Dans les **2 cas où la 6-MP fut donnée seule et initialement** (obs. 1 et 2), nous voyons dès le huitième jour se dessiner une

**amélioration de la formule**, 11 % de paralympoblastes contre 100 % et 11 % de polynucléaires dans l'observation 1 ; 4 % de lymphoblastes contre 74 % et 20 % de polynucléaires dans l'observation 2.

— Mais chaque arrêt du traitement (**obs. 1**) est suivie d'une rechute avec ascension des globules blancs et du taux des leucoblastes jugulé par la reprise de celui-ci à dose plus forte. La 6-MP n'amène ici qu'une **amélioration sanguine** que la **cortisone** va transformer en « rémission bonne » tant hématologique que clinique. La rechute qui se produit un mois après n'est que très partiellement améliorée par la reprise de la 6-MP : 33 % de leucoblastes contre 100 % et 11 % de polynucléaires, mais les hémorragies obligent à diminuer les doses et le processus leucosique reprend aussitôt.

— Dans le **cas 2**, sept semaines de 6-MP ont amené une rémission complète. Au quatrième jour du traitement, nous notons une légère augmentation des adénopathies et une chute des globules rouges qui nécessite des **transfusions**, mais par la suite les leucoblastes disparaissent du sang, le taux des polynucléaires augmente et parallèlement ganglions, foie et rate reprennent un volume normal. L'état général est resté bon. Il faut signaler la lente remontée des plaquettes de 0 à 334.000 en un mois de traitement. La rechute se produit malgré la continuation de la 6-MP pendant la rémission. L'essai de **radiothérapie** (25 r sur les champs carotidiens droit et gauche) est un échec et la **cortisone** ne provoque alors qu'une amélioration (15 % de lymphoblastes dans le sang), avec une hépatomégalie et une splénomégalie qui restent importantes.

2° **Quatre enfants eurent antérieurement de la cortisone** ; chez trois elle avait déjà provoqué des rémissions : 3 rémissions complètes respectivement de 8, 4 et 3 mois dans l'observation 3 et dans ce cas l'adjonction de 6-MP ne provoque qu'une **amélioration hématologique** (20 % de leucoblastes contre 77) qui sera complétée par la reprise de la cortisone (8 % de leucoblastes).

— Dans l'**observation 4**, la rémission cortisonée n'est que partielle (14 % de leucoblastes dans la moelle) et 15 jours de 6-MP n'ont qu'une action leucolytique : échec.

— De même, pour le **cas 5**.

— On voit dans l'**obs. 6** se produire sous cortisone une ascension des globules blancs et une chute des globules rouges. La 6-MP provoque une **rémission très incomplète** (22 % de leucoblastes médullaires contre 98 %) que stabilise la cortisone. C'est, semble-t-il, pendant la période d'association cortisone + 6-MP que la rémission est la meilleure tant clinique qu'hématologique.

## II. — Huit enfants reçurent simultanément cortisone et 6-MP.

1" Dans l'**association initiale** de ces deux produits (obs. 7 et 8) nous obtenons un **échec** dans le cas 8, une **rémission très incomplète** dans le cas 7 mais le traitement a été court : 125 mgrs de 6-MP en cinq jours et la continuation de la cortisone, excellente pour l'état général, n'empêche pas la rechute qui résiste à de grosses doses de 6-MP (100 et 150 mgrs par jour) résistance qui est relevée momentanément par l'aminoptérine.

2" Dans tous les autres cas (obs. 10, 11, 12, 13) où initialement la cortisone n'avait amené qu'une amélioration importante de l'état général, mais très incomplète du point de vue hématologique, l'adjonction de 6-MP **normalise la formule** : disparition des cellules jeunes dans le sang, pourcentage de polynucléaires autour de la normale pour les observations 11 et 12 ; **amélioration sanguine** très incomplète mais bon état général pour les observations 10 et 13.

— Le cas 9, évoluant depuis 9 mois avec bon succès de la cortisone, ne répond pas à la 6-MP (mise à part l'action leucolytique), donnée en pleine période terminale hémorragique.

— L'**observation 14** se classe plus dans les **leucosarcomatoses** que dans les leucoses aiguës à proprement parler. Il est intéressant de noter qu'au moment de la résistance de toutes les thérapeutiques employées avec succès jusque-là (caryolysine, radiothérapie, cortisone), et de l'envahissement du sang par les leucoblastes, la 6-MP a pu provoquer après quinze jours de traitement une **rémission d'un mois et demi** avec état général satisfaisant, disparition des adénopathies, diminution du volume splénique (un travers de doigt contre un travers de main), disparition du liquide pleural et hémogramme normal.

### C) Leucémies aiguës de l'adulte.

23 malades reçurent de la 6-MP entre 12 et 60 ans.

I. — **Cinq observations** (obs. 15, 16, 17, 18, 18 bis) furent traitées, au moins pendant un certain temps **uniquement** avec ce produit.

— Chez un seul (**obs. 15**), elle est donnée **dès le début**. Au quinzième jour du traitement l'amélioration des globules blancs est importante, l'hémogramme normal (12 % de leucoblastes médullaires contre 80 %), l'amélioration clinique est nette (il y a eu aussi 3 transfusions). Cette **rémission bonne** cède vite, malgré la continuation du traitement, et la rechute résiste à la cortisone.

— Chez la deuxième malade (**obs. 16**), un essai de huit jours de cortisone s'avère inefficace. En un mois, la 6-MP amène, avec les transfusions, une amélioration de l'état général, la disparition de la rate, 18.000 globules blancs au lieu de 448.000 mais, toujours, 89 % de leucoblastes et leur taux n'est jamais inférieur à 35 %, la cortisone n'amène aucun changement hématologique.

— Chez le troisième malade (un jeune homme de 20 ans, **obs. 17**), chez qui une péricardite fait découvrir la leucose dont une cure de **cortisone-A.C.T.H.** provoque la rémission (disparition des leucoblastes dans le sang périphérique), la 6-MP amène, après un traitement **transfusions + cortisone** de 10 jours lors d'une seconde rechute, une **rémission clinique**, mais la rémission hématologique est bien incomplète : 3 % de polynucléaires, 83 % de leucoblastes ; elle est un peu améliorée par une nouvelle cure de cortisone (15 % de polynucléaires, 51 % de leucoblastes).

— **Le malade 18** est mis à la 6-MP devant l'évolution leucoblastique d'une anémie ancienne. L'**insuccès** est complet. La cortisone ajoutée n'apporte aucun élément nouveau et il faut des doses de 900 mgrs par jour pour amener une amélioration clinique importante, feu de paille qui cède dès l'arrêt du traitement.

— Nous avons eu dernièrement l'observation d'un malade (**obs. 18 bis**) traité après une cure transfusions-cortisone de trois semaines avec la 6-MP seule (50 mgrs). Alors que le traitement antérieur avait relevé l'anémie mais peu influencé la formule (68 % de lymphoblastes), après sept semaines de 6-MP le malade va parfaitement bien, a repris une petite activité, l'examen clinique

est négatif, l'amélioration de l'hémogramme remarquable : 10.000 globules blancs dont 46 % de polynucléaires et 2 % de lymphoblastes. Ce qui nous permet de parler de **rémission incomplète**, ceci chez un adulte de 34 ans et avec des doses minimales (1 mgr par Kg).

II. — Chez les 18 autres malades, 6-MP et cortisone sont données simultanément.

1° Le traitement dans plusieurs cas a été court (obs. 28, 21, 29, 31, 32, 33, 34, 35) et incontrôlé, soit à cause de l'évolution rapide de la maladie (obs. 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34), ce qui rend ces observations inutilisables, soit aussi du fait de la sensibilité du malade qui n'a pas pu supporter le produit (obs. 21, 35, 36). Parmi ces derniers, notons un essai de huit jours chez le n° 21 qui provoque malgré tout une amélioration de l'hémogramme (46 % de paramyéloblastes au lieu de 79 %, 26 % de polynucléaires au lieu de 12 %) ; chez le n° 35 elle est arrêtée après 9 jours de traitement comprenant de plus des transfusions à cause d'hémorragies importantes mais l'action leucolytique est nette.

2° Huit autres malades ont bénéficié d'un traitement prolongé.

— Chez deux d'entre eux (obs. 23 et 24), l'insuccès est total. Nous ne sommes pas sûrs, dans le cas 24, que le malade ait pris régulièrement ses comprimés. Dans le cas 23, l'état général reste stationnaire quelle que soit la thérapeutique.

— Il est difficile de dire dans l'observation 19 si huit jours de 6-MP associée aux transfusions et à la cortisone ont été à l'origine de l'amélioration hématologique et clinique (53 % de cellules jeunes dans la moelle) mais la seconde série de 6-MP est plutôt un échec.

— Dans l'observation 20, après 21 jours de cortisone sans résultat hématologique, on ajoute 100 mgrs de 6-MP. Les signes objectifs sont inchangés (rate et foie) mais l'amélioration sanguine est évidente (36 % de polynucléaires et 26 % de leucoblastes), elle ne dure que quelques jours.

— Il en est de même pour l'observation 22 (59 % de polynucléaires, 11 % de paramyéloblastes qui réaugmentent vite). Il faut

noter dans ces deux cas l'arrêt de la thérapeutique, pendant huit jours pour l'observation 20, pendant 1 mois pour l'observation 22.

— Dans deux cas (**obs. 25 et 27**), l'adjonction de 6-MP à la cortisone au moment où le processus leucosique reprend provoque une rémission clinique et hématologique. **Rémission** que nous dirions **complète** dans l'observation 25 si un hémogramme avait été fait puisque l'état général est bon, l'examen clinique négatif, le taux des polynucléaires à 74 % après un traitement de 17 semaines : l'arrêt de la 6-MP et la diminution progressive des doses de cortisone (50 mgrs par jour) n'altèrent en rien l'amélioration. L'hémogramme est toujours normal, même actuellement où, après cette rémission de 5 mois, l'apparition d'adénopathies fait craindre la rechute. **Rémission incomplète** hématologiquement dans l'observation 27 puisque malgré la disparition de la rate qui atteignait l'ombilic et des adénopathies, l'état général satisfaisant, il reste encore 12 % de leucoblastes dans l'hémogramme, mais ce dernier résultat a été trouvé après 15 jours seulement de traitement. Le malade est parti et nous n'avons pas eu d'examen ultérieur.

— Enfin, **le cas 26 est spécial** de par sa complexité car on trouve une association d'érythroblastose et de plasmocytose, ce qui le place à la frontière des leucoses aiguës et des myélomes. Deux séries de 6-MP (10 jours et 14 jours) en plus de l'action leucolytique améliorent légèrement la formule (56 % de leucoblastes au lieu de 80, 38 % de polynucléaires) mais n'arrête pas le processus terminal.

---

## CHAPITRE IV

---

### OBSERVATIONS DES LEUCOSES AIGÜES

---

Ces observations ont été nécessairement résumées, et nous les avons classées comme dans l'analyse précédente.

Signalons, en outre, que quelques schémas illustreront les cas les plus typiques.

#### A. — Les leucoses aiguës de l'enfant

##### 1° Observations où la 6-MP fut donnée seule.

###### OBSERVATION I

Leucémie aiguë à forme anémique, chez qui trois séries de 6-MP donnée initialement provoque une amélioration hématologique, transformée en rémission par la cortisone. Durée d'évolution : 4 mois  $\frac{1}{2}$ .

Enfant R..., 2 ans  $\frac{1}{2}$ . Pav..S.

Entre le **21 mai 1954** pour pâleur et lassitude croissante évoluant déjà depuis deux mois, ecchymoses au moindre choc et douleurs dans les jambes. L'examen révèle une splénomégalie importante, un piqueté purpurique sur les pieds et les jambes.

Dans le sang :

2.930.000 G.R.

78.000 G.B. dont 100 % de paralympoblastes.

Le myélogramme ne fait que confirmer le diagnostic.

L'enfant est mis à la 6-MP (demi-comprimé par jour), qu'une baisse des globules blancs fait arrêter après 10 jours de traitement.

Le 3 juin :

2.570.000 G.R.

4.600 G.B.

Poly. : 11.

Lympho. : 75.

G. mono. : 3.

Leucoblastes : 11.

Le 16 juin, on reprend la 6-MP car les G.B. sont à 63.000 avec 83 % de leucoblastes ; malgré la thérapeutique, l'ascension se poursuit. Le 21, les G.B. sont à 144.000, on augmente parallèlement la 6-MP : 1 comprimé par jour, jusqu'au 27.

Le 29 juin :

3.460.000 G.R.

4.500 G.B.

Poly. : 8.

Lympho. : 70.

M. mono. : 2

G. mono. : 14.

Leucoblastes : 6.

La 6-MP est reprise 15 jours après (1 comprimé), les G.B. sont de nouveau à 80.800 avec 59 % de leucoblastes. Elle est remplacée, le 30 juillet, par 100 mgr. de cortisone.

Le 30 juillet :

2.180.000 G.R.

3.400 G.B., dont :

Poly. : 12.

M. mono. : 10.

G. mono. : 10.

Leucoblastes : 6.

Un mois de transfusion (4x200 cc.) et de cortisone donnent à l'enfant qui était pâle et couverte d'ecchymoses un aspect florissant. L'amélioration se maintient un mois et demi.

Le 1<sup>er</sup> octobre :

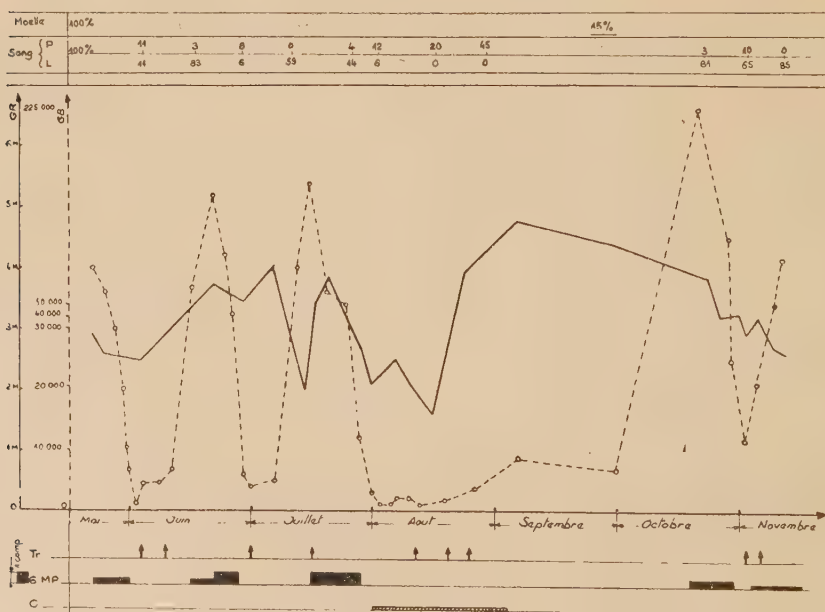
4.320.000 G.R.

7.700 G.B.

Poly. : 45.

L'hémogramme est normal.

Mais le 25 octobre : rechute avec spléno-hépatomégalie énorme, purpura, l'état général reste bon.



Dans le sang :

3.630.000 G.R.

225.000 G.B., dont 100 % de leucoblastes.

Nouveau traitement à la 6-MP ( $\frac{1}{2}$  comprimé), mais l'apparition d'hémorragies gingivales, nasales, cutanées font diminuer la dose à  $\frac{1}{4}$  de comprimé et associer les transfusions.

**Le 5 novembre :**

G.B. à 12.000, dont 11 % poly. et 32 % leucoblastes.

Malgré la thérapeutique, les G.B. réascensionnent avec augmentation des leucoblastes, température à 40°, hémorragies, et décès le 15 novembre.

## OBSERVATION II

**Leucose aiguë lymphoblastique. Traitement initial par la 6-MP avec rémission complète de 2 mois. Rechute améliorée par la cortisone. Evolution de 6 mois  $\frac{1}{2}$ .**

Enfant B..., 8 ans. Pav. H bis.

En bon état général, apyrétique, est envoyé dans le service, **le 16 novembre 1954**, pour adénopathies généralisées (noisette), et spléno-hépatomégalie (3 travers de doigt).

4.070.000 G.R.

108.000 G.B., dont :

8 poly.

78 cellules lymphoblastiques.

Plaquettes rares.

Moelle totalement envahie par des éléments lymphoblastiques.

On met l'enfant à la **6-MP** (75 mgr. par jour).

**Le 24 novembre**, après 8 jours de traitement :

2.700.000 G.R.

1.800 G.B., dont :

20 poly.

et 4 leucoblastes.

Plaquettes : 0.

En raison de la chute des G.R., on fait deux transfusions de 250 cc.

**Le 6 décembre**, après 22 jours de 6-MP et 2 transfusions, la rate est à un travers de doigt, le foie à 2 travers, pas de ganglions.

4.090.000 G.R.

1.800 G.B.

Plaquettes : 0.

**Le 4 janvier 1955**, après 7 semaines de 6-MP :

3.970.000 G.R.

3.600 G.B.

Poly. : 53.

Eosino. : 3.

Baso. : 1.

Lympho. : 3.

M. mono. : 22.

G. mono. : 16.

334.000 plaquettes.

L'état général est excellent, disparition complète de la rate et des ganglions.

**Le 31 janvier**, poussée ganglionnaire importante et généralisée contrastant avec un état général bon, l'absence de foie, de rate, de signes fonctionnels et une formule sanguine normale. La moelle est subnormale et riche, 7 % de leucoblastes. Mais l'adénogramme est lymphoblastique avec de très nombreuses mitoses.

**Le 18 février**, baisse de l'état général. La poussée ganglionnaire est stationnaire mais la rate est à l'ombilic, le foie à 3 travers de doigt.

4.650.000 G.R.

76.400 G.B., dont 64 % de cellules jeunes et 15 % de poly.

Deux séances de radiothérapie (25 r. sur les champs carotidiens droit et gauche) sont suivies d'une baisse de l'état général avec hémorragies gingivales et épistaxis, augmentation de la leucoblastose sanguine, disparition des plaquettes ; nécessité de trois transfusions et d'associer 150 mgr. par jour de cortisone aux 75 mgr. de 6-MP.

Le 19 mars, l'état général est bon. Plus d'hémorragies. Les adénopathies demeurent, quoique diminuées de volume, la rate est à 4 travers de doigt, le foie à 2 travers.

4.540.000 G.R.

18.000 G.B. :

Poly. neutro. : 16.

Myélo. : 26.

Myélo. E. : 1.

Poly. E. : 3.

Lympho. : 10.

M. mono. : 24.

G. mono. : 15.

Leucoblastes : 5.

10.000 plaquettes.

Le 12 avril, l'état général est excellent, mais l'enfant a un aspect soufflé. Plaques ecchymotiques sur les membres inférieurs et piqueté purpurique sur l'épigastre. Rate et ganglions inchangés.

3.490.000 G.R.

20.800 G.B. :

Leucoblastes : 79.

Hémocytoblastes : 1.

Myéloblastes : 3.

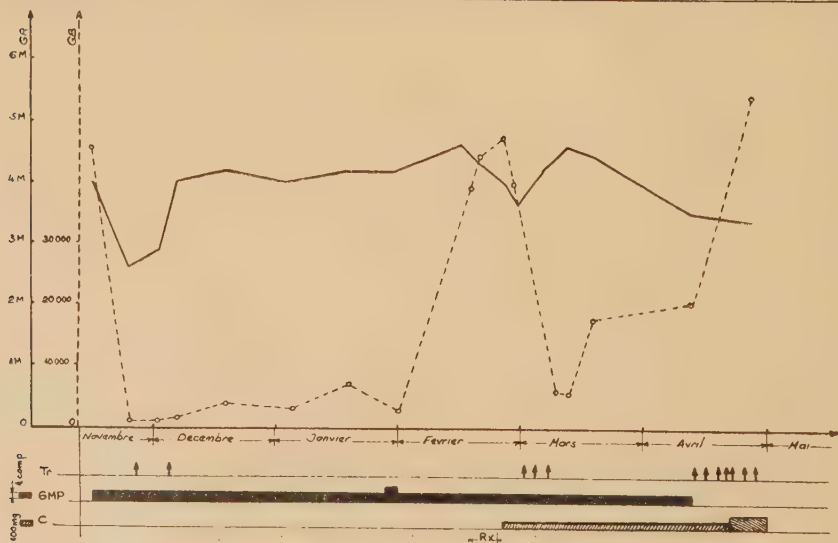
Poly. : 7.

Lympho. : 4.

M. mono. : 4.

G. mono. : 2.

| Moyenne    | 100% |    |         |    |         |      |   |        |    |       | 7% |   |    |   |   |    |    |    |   |   |
|------------|------|----|---------|----|---------|------|---|--------|----|-------|----|---|----|---|---|----|----|----|---|---|
|            | 8    | 24 | 53      | 54 | 44      | 15   | 2 | 4      | 30 | 25    | 2  | 0 | 79 | 6 | 0 | 83 | 53 | 45 | 5 | 5 |
| Sang { P   |      |    |         |    |         |      |   |        |    |       |    |   |    |   |   |    |    |    |   |   |
| L          |      |    |         |    |         |      |   |        |    |       |    |   |    |   |   |    |    |    |   |   |
| Plaquettes | 2    |    | 384.000 |    | 210.000 | 1900 | 0 | 40.000 |    | 4.000 |    | 5 |    |   |   |    |    |    |   |   |



On arrête la 6-MP après un traitement de 5 mois.

Le 30 avril, l'enfant part couvert d'ecchymoses dans un état très bas avec 144.000 G.B. dont 99 % de leucoblastes malgré 200 mgr. de cortisone et des transfusions répétées. Exitus le 5 mai.

### OBSERVATION III

**Crypto-leucose à forme anémique. Cortisone + transfusion provoquent trois rémissions de 8 mois, 4 mois et 3 mois. La 6-MP amène une amélioration hématologique. Evolution de 22 mois.**

Enfant L'H..., 4 ans. Pav. S.

Entre, le 12 décembre 1952, avec une anémie à 1.040.000, une leucopénie à 2.700. Dans la moelle, 100 % de leucoblastes lymphoblastiques.

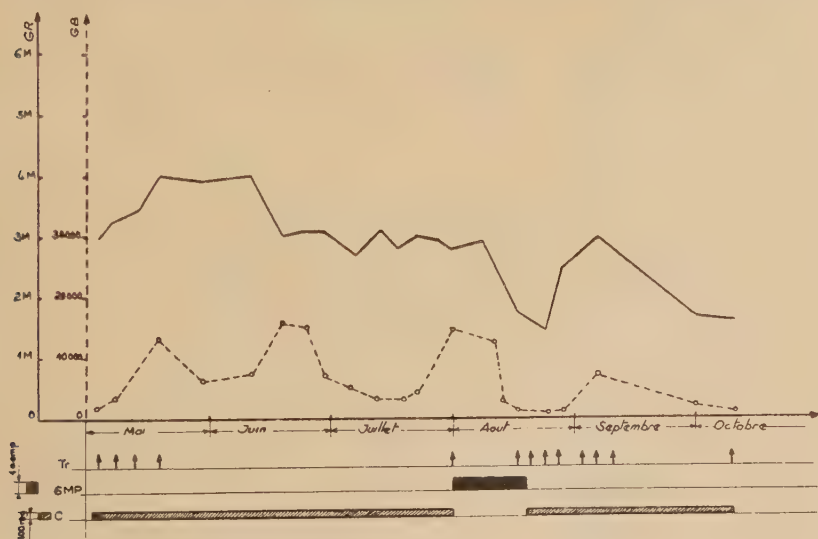
Après un traitement de quatre semaines avec cortisone (100 mgr. par jour), pénicilline, et transfusions, l'amélioration est importante et l'enfant part sans traitement.

En août 1953, après une rémission de 8 mois, rechute clinique et hématologique. On remet l'enfant au même traitement. Le 28 septembre, l'état général est excellent mais des anomalies médullaires font continuer 50 mgr. de cortisone.

En janvier 1954, après une rémission de 4 mois, rechute sévère. Avec 2 litres de sang et 4 grs de cortisone (200 mgr. par jour) l'hémogramme est subnormal, dans la moelle 9 % de leucoblastes. On continue 100 mgr. de cortisone par jour.

En mai 1954, de nouveau 90 % de leucoblastes médullaires. On ajoute à la cortisone des transfusions. L'état clinique et hématologique se maintient avec cependant l'apparition de leucoblastes dans le sang périphérique.

| Moelle | 90% |   |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |
|--------|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|
| Sang   | P   | 4 | 23 | 61 | 27 | 22 | 2  | 0  | 8  | 6 | 4  | 16 | 22 | 1  | 4  |
|        | L   |   |    |    |    |    | 15 | 68 | 29 | 8 | 46 | 20 | 46 | 69 | 21 |
|        |     |   |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    | 82 | 20 |
|        |     |   |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    | 40 |    |
|        |     |   |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    | 16 | 9  |
|        |     |   |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    | 20 | 46 |



**Le 30 juillet :**

2.820.000 G.R.

14.000 G.B., dont :

Poly. : 1, et

Leucoblastes : 77.

On arrête la cortisone et on essaye la 6-MP (50 mgr.).

**Le 17 août :**

1.720.000 G.R.

1.000 G.B., dont :

Poly. : 4.

Leucoblastes : 20.

L'apparition de purpura, de gingivorragies et d'adenopathies sous-maxillaires font arrêter la 6-MP, le 20 août, et reprendre la cortisone et les transfusions.

**Le 27 août :**

3.080.000 G.R.

7.400 G.B. :

Poly. : 40.

Lympho. : 44.

G. mono. : 8.

Leucoblastes : 8.

L'amélioration hématologique est certaine, mais l'état général reste passable jusqu'au 11 octobre où la température reprend, la pâleur devient intense, les adénopathies volumineuses et les épistaxis apparaissent. L'anémie est à 1.700.000, les G.B. à 900. Décès le 16 octobre 1954.

OBSERVATION IV

**Forme anémique d'une leucose aiguë, traitée avec bon résultat pendant 4 mois par cortisone et transfusions. La 6-MP est inefficace. Evolution de 5 mois.**

Enfant G..., 3 ans. Pav. S.

Présentant depuis août 1954, à l'occasion d'une otite, une pâleur intense, des polyadénopathies axillaires et inguinales, une petite rate.

1.660.000 G.R.

10.600 G.B.

Hémogramme subnormal : 6 % de métamyélocytes.

40.000 plaquettes.

Dans le myélogramme du 6 septembre : 7 % de myéloblastes.

**Le 1<sup>er</sup> octobre :**

2.480.000 G.R.

5.000 G.B., dont :

18 % de poly.

1 % de leucoblaste.

La moelle est anormale avec des cellules parahémocytoblastiques, myéloblastiques et même paraproérythroblastiques. Absence presque complète de granulopoïèse.

L'enfant est à 100 mgr. de cortisone.

**Le 6 novembre**, dans la moelle, 14 % de leucoblastes.

**Le 6 décembre**, 12 % de leucoblastes médullaires.

3.100.000 G.R.

13.000 G.B. :

Poly. : 25.

Lympho. : 32.

M. mono. : 12.

G. mono. : 28.

Leucoblastes : 5.

Erythroblastes : 3.

On arrête la cortisone et on donne à l'enfant **25 mgr. de 6-MP.**

**Le 20 décembre**, après 15 jours de traitement, poussée fébrile importante, panaris, les épistaxis ont cependant arrêtées.

Les G.B. sont à 2.900.

**Le 29 décembre :**

1.640.000 G.R.

800 G.B. :

Pas de cellules jeunes, mais 6 % de poly. et 68 % de lympho.

L'exitus survient peu après.

#### OBSERVATION V

**Leucose aiguë paralymploblastique à forme fébrile. Une rémission avec la cortisone.**

**Echec de la 6-MP. Durée d'évolution : 5 mois.**

Enfant P..., 2 ans  $\frac{1}{2}$ . Pav. S.

Entre, **le 22 mai 1954**, pour douleurs dans les jambes et les bras, température, asthénie et pâleur extrême évoluant depuis le mois d'avril. Un myélogramme révèle 100 % de paralymploblastes.

Les transfusions, la tifomycine, la cortisone (100 mgr. par jour) font tomber la température, relèvent l'état général et améliorent la formule qui montre le 31 juillet :

4.690.000 G.R.

6.800 G.B., dont :

26 % de poly.

et 2 % de leucoblastes.

Le myélogramme est alors strictement normal.

**Le 25 septembre**, nouveau séjour, car depuis 15 jours l'enfant présente des douleurs dans les jambes et les avant-bras, des poussées fébriles. L'examen révèle des taches purpuriques sur l'abdomen, des adénopathies axillaires et inguinales, une rate d'un travers de doigt, un foie de deux travers.

Dans le sang :

3.630.000 G.R.

44.600 G.B., dont 90 leucoblastes lymphoïdes.

**Le 4 octobre**, l'enfant est mis à la 6-MP après avoir reçu deux transfusions. Il reçoit un quart de comprimé pendant 4 jours, puis  $\frac{1}{2}$  comprimé jusqu'au 9 octobre.

**Le 19 octobre :**

3.250.000 G.R.

3.300 G.B. :

Poly. : 6.

Lympho. : 72.

M. mono. : 4.

G. mono. : 10.

Mais depuis le 10 octobre : hémorragies digestives, nasales, et cutanées. La rate et le foie ont augmenté de volume (3 travers de doigt). L'enfant tombe dans le coma le 20 octobre.

#### OBSERVATION VI

**Leucose aiguë hémorragique. Avec cortisone et 6-MP seules : rémission très incomplète, que l'association 6-MP + cortisone stabilise. Evolution de 6 mois.**

Enfant V..., 2 ans  $\frac{1}{2}$ . Pav. S.

Entre dans le service de M. le Prof. Bernheim, **le 28 septembre 1954**, avec une asthénie et une pâleur intense, les taches purpuriques sur l'abdomen, une splénomégalie de 4 travers de doigt. 98 % de leucoblastes dans la moelle. On continue la cortisone commencée chez lui depuis le 10 décembre.

Le 8 octobre, la cortisone est remplacée par la 6-MP (1 comprimé puis  $\frac{1}{2}$  comprimé jusqu'au 12 octobre). L'hémogramme montre alors 39 % de leucoblastes et 5 % de poly.

Le 23 octobre :

Polynucléaires : 17.  
Lympho. : 60.  
M. mono. : 2.  
G. mono. : 21.

De même, les signes hémorragiques se sont amendés, le myélogramme est subnormal avec 20 % de leucoblastes.

On redonne alors  $\frac{1}{4}$  de comprimé de 6-MP jusqu'au 8 novembre. Une petite amélioration se produit, mais la chute des G.R. fait remplacer la 6-MP par la cortisone qui fait régresser le purpura et diminuer l'hépatosplénomégalie.

Le 29 novembre, nouvelle poussée purpurique, augmentation de la splénomégalie, épistaxis. La cortisone est augmentée à 200, puis 150 mgr. Il reçoit trois transfusions de sang frais. A cette thérapeutique, on ajoute, le 23 décembre, 35 mgr. de 6-MP. La numération montre alors :

4.500.000 G.R.

12.500 G.B., dont : 11 % de poly. et 42 % d'éléments jeunes.

Plaquettes : 0.

A partir du 9 janvier, l'amélioration est franche, l'enfant joue normalement, le sang se normalise.

Le 22 janvier :

5.500.000 G.R.

3.800 G.B. :

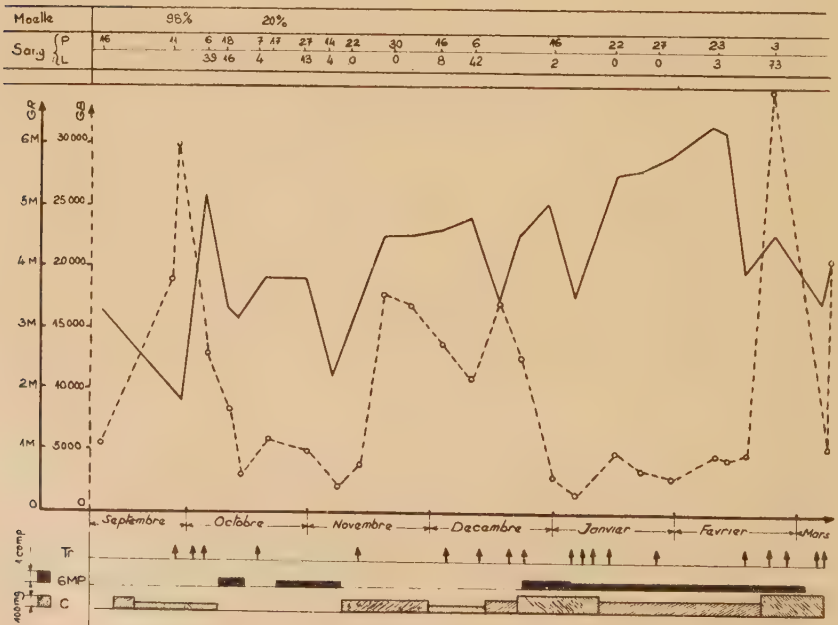
Poly. : 23.

Lympho. : 32.

M. mono. : 31.

G. mono. : 14.

Plaquettes : presque 20.000.



Mais, le **30 janvier**, nouvelle rechute avec purpura, hémorragies, splénomégalie importante. Tous ces signes s'aggravent, le 17 février on passe à 200 mgr. de cortisone. Les G.B. chutent mais l'aggravation est rapide, l'hémogramme envahi par les éléments jeunes et l'exitus se produit dans un tableau d'anémie aiguë le 8 mars malgré des perfusions massives.

## 2° Observations où la 6-MP est donnée associée à la cortisone.

### OBSERVATION VII

**Leucose aiguë leucémique. Traitement initial avec 6-MP + cortisone : rémission incomplète d'un mois  $\frac{1}{2}$ . Rechute améliorée par l'aminoptérine. Evolution de 4 mois  $\frac{1}{2}$ .**

Enfant C..., 6 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service en **janvier 1954**, après deux mois d'asthénie, de température, de pâleur, de petites hémorragies gingivales et nasales et de douleurs dans les jambes. Rate de 3 travers de doigt, foie de 1 à 2 travers et micropolyadénopathies.

La nouvelle formule :

1.880.000 G.R.

82.400 G.B., dont 82 % de leucoblastes,

et le myélogramme : 100 % de leucoblastes vraisemblablement lymphoblastiques, confirment le diagnostic de leucose aiguë. Elle reçoit aussitôt un traitement comprenant : cortisone 100 mgr., 6-MP  $\frac{1}{4}$  de comprimé, et des transfusions.

Après 125 mgr. de 6-MP (le 14 janvier), les G.B. sont à 12.400, les G.R. à 3.650.000, les leucoblastes circulants à 22 %. La rate est à peine perceptible, le foie est inchangé. Les gingivorragies ont cessé, l'état général est bon.

**Fin janvier 1954**, un myélogramme confirme l'amélioration hématologique (21 % de lymphoblastes).

Dans le sang :

4.620.000 G.R.

8.000 G.B., dont :

7 % de leucoblastes,

et 61 % de poly.

155.000 plaquettes.

L'état général est bon. Elle a grossi de 2 Kg. Pas de rate, pas d'adénopathies, le foie est encore à 2 travers de doigt.

**Le 4 mars**, nouveau séjour pour poussée fébrile et douleurs articulaires. Rate de un travers de doigt et micropolyadénopathies.

3.670.000 G.R.

48.000 G.B., avec :

Leucoblastes : 97.

Poly. : 3.

Avec la cortisone qui n'a pas été arrêtée, on associe la 6-MP (1 comprimé, puis 2, puis 3). Les globules blancs continuent à monter. On arrête la 6-MP le 23, les G.B. sont alors à 366.000 dont 100 % de leucoblastes, le foie à 3 travers de doigt, la rate à 4 travers. On met l'enfant à l'aminoptérine  $\frac{1}{4}$  de comprimé par jour pendant 8 jours.

**Le 20 avril :**

1.840.000 G.R.

2.400 G.B. :

Leucoblastes : 34.

Poly. : 6.

M. mono. : 12.

Erythroblastes : 48.

L'amélioration de l'état général est nette, mais la rate demeure augmentée de volume. A noter, de plus, quelques gingivorragies et des ulcérations buccales.

Cette amélioration est éphémère. Dès le 28 avril, réascension des G.B. (410.000), rate et foie de l travers de main, ganglions cervicaux et température. Effet nul du cycladiène associé à la cortisone. L'enfant meurt dans un tableau d'hémorragie méningée le 15 mai.

#### OBSERVATION VIII

**Leucose aiguë anémique et fébrile à évolution rapide : 1 mois  $\frac{1}{2}$ . Echec du traitement : transfusions + cortisone + 6-MP.**

Enfant R..., 8 ans  $\frac{1}{2}$ . Pav. H bis.

Présente, aux environs de Noël, une asthénie progressive avec, successivement : angine, ictère, puis parotidite bilatérale. L'asthénie progresse, la pâleur est intense, l'amaigrissement important.

Le 20-1-54 : il entre dans le service. L'examen révèle alors de multiples adénopathies, un foie de deux travers de doigt, une rate de trois travers. La numération révèle une anémie à 950.000, des G.B. à 50.000 dont 89 % d'éléments lymphoblastiques. La moelle est totalement envahie par les mêmes éléments.

On institue rapidement un traitement : transfusion plus cortisone plus 6-MP ( $\frac{1}{4}$  de comprimé). L'effet leucolytique de la 6-MP est rapide ; en trois jours, les G.B. sont à 1.000 et font arrêter cette médication. Les transfusions font remonter les G.R. mais l'état général est médiocre, la température s'allume, des phénomènes infectieux se produisent et l'exitus survient le 5.

#### OBSERVATION IX

**Leucose aiguë myéloblastique, améliorée cliniquement par la cortisone. L'association ultérieure de 6-MP est inefficace. Evolution de 8 mois.**

Enfant P..., 9 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service en novembre 1953 avec des adénopathies sous-maxillaires bilatérales, s'accompagnant depuis un mois de température et d'anorexie.

C'est un malade pâle, présentant une gingivite hypertrophique, une petite rate. Dans le sang : 38 % de myéloblastes, envahissement médullaire complet.

On commence un traitement : transfusion-antibiotique-cortisone (100 mgr.) qui amène en 15 jours : la disparition des adénopathies, la diminution de la splénomégalie et l'amélioration de la gingivite. La formule est inchangée.

L'amélioration persiste jusqu'en juin avec, cependant, une augmentation régulière des leucoblastes dans le sang circulant :

Le 16 juin :

1.880.000 G.R.

174.000 G.B. :

98 % de leucoblastes.

2 % de lymphocytes.

Apparition d'adénopathies inguinales, carotidiennes, rate et foie hypertrophiés.

On ajoute à la cortisone, qui n'a jamais été arrêtée, 50 mgr. de 6-MP. Les G.B. passent de 174.000 à 9.600, mais la formule est inchangée.

Le 3 juillet : la 6-MP est arrêtée. L'état général est précaire : température, gingivorragies, épistaxis, hématuries.

Le 5 juillet : décès malgré les doses fortes de cortisone (300 mgr., puis 700 mgr. pendant 7 jours et 100 mgr.).

# OBSERVATION X

Leucose paramyéloblastique, anémique. Amélioration clinique passagère avec la cortisone, prolongée par l'association de 6-MP. Evolution de 4 mois  $\frac{1}{2}$ .

Enfant G..., 3 ans. Pav. H bis.

Hypotrophique, que des ecchymoses multiples, une anorexie et un amaigrissement important apparus depuis une quinzaine de jours font entrer dans le service, le 26 juillet 1954. A l'examen : rate dépassant l'ombilic, foie également hypertrophié, polyadénopathies. La numération formule ne fait que confirmer le diagnostic de leucose aiguë :

1.500.000 G.R.

45.000 G.B., dont :

Paramyélomônoblastes : 90.

Poly. : 3.

Plaquettes : 0.

Trois transfusions et 75 mgr. de cortisone par jour améliorent l'état général. La rate est à 2 travers de doigt, les ganglions ont disparu, mais il reste dans la formule 62 % de paramyéloblastes.

L'amélioration ne persiste pas et dès le 30 août :

3.820.000 G.R.

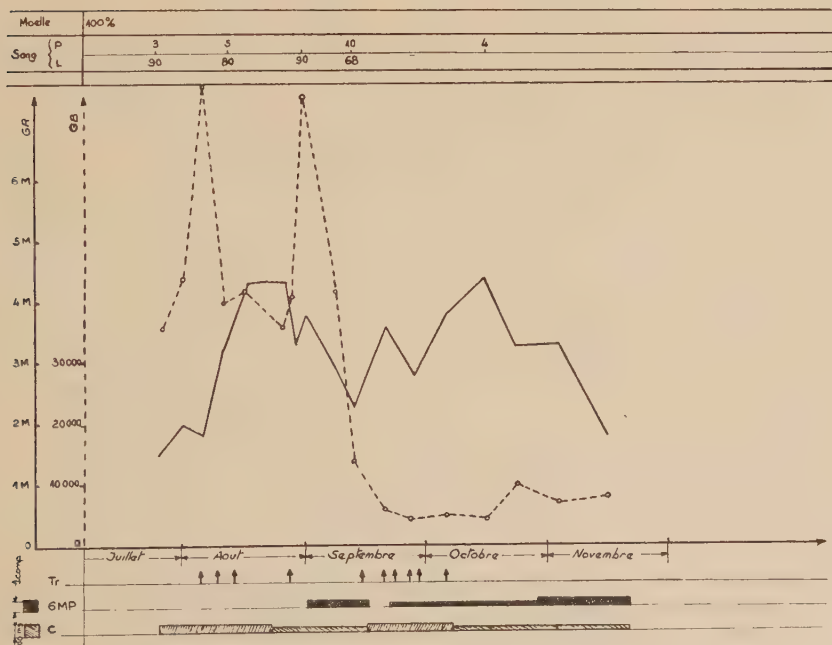
92.000 G.B., dont 90 % de leucoblastes.

Aux 50 mgr. de cortisone que l'enfant prenait, on ajoute  $\frac{1}{2}$  comprimé de 6-MP. Après 15 jours de traitement, la pâleur, le purpura, l'anorexie le font provisoirement arrêter. La formule montre cependant une légère amélioration :

15.800 G.B., dont :

68 % de paramyéloblastes.

10 % de poly.



Le 21 septembre, la 6-MP est reprise ( $\frac{1}{4}$  de comprimé), on y associe une transfusion par semaine, la cortisone est continuée à la dose de 75, puis 50 mgr.

Le 14 octobre, l'enfant va remarquablement bien, a grossi. Rate et foie d'un travers de doigt, pas de ganglions, pas d'ecchymoses.

4.450.000 G.R.

6.400 G.B. :

Poly. : 4.

Lympho. : 48.

M. mono. : 18.

G. mono. : 30.

Une légère augmentation des G.B. à 12.000 fait passer à  $\frac{1}{2}$  comprimé de 6-MP, l'état général est toujours satisfaisant jusqu'au 16 novembre où la température reprend, l'enfant a des céphalées, un oedème palpébral gauche, une rate à 4 travers de doigt. Il reste dans sa famille où il meurt cinq jours après.

### OBSERVATION XI

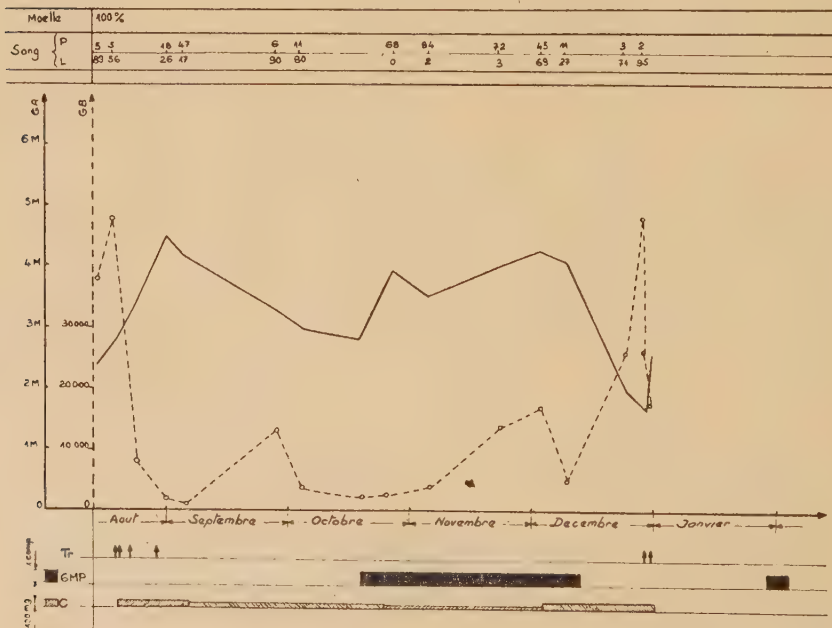
Leucose aiguë, cliniquement cryptique, avec hyperleucocytose. Succès passager des transfusions + cortisone. Rémission bonne de 2 mois avec l'adjonction de 6-MP. Evolution de 4 mois  $\frac{1}{2}$ .

Enfant D..., 4 ans. Pav. H bis.

Entre, le 17 août, pour une leucose aiguë d'apparition extrêmement rapide (4 jours) avec ecchymoses et éléments papulo-vésiculeux sur les bras et le thorax. Pas d'adénopathies, pas de rate.

2.810.000 G.R.

122.000 G.B., dont 56 % de leucoblastes érythroblastiques.



Dans la moelle mêmes éléments que dans le sang.

L'enfant est mis à la cortisone (100 mgr. par jour) et aux transfusions.

**Le 4 septembre 1954**, les

G.R. sont à 4.210.000.

G.B. à 3.800, dont :

17 leucoblastes,

et 47 poly.

après 18 jours de cortisone et 4 transfusions.

On passe alors à 75 mgr. de cortisone, mais la température reprend et l'augmentation progressive des leucoblastes sanguins (80 % le 4 octobre) font ajouter, à partir du 18,  $\frac{3}{4}$  de comprimé de 6-MP. La température tombe. Il va bien. L'examen est négatif.

**Le 4 novembre :**

3.360.000 G.R.

5.200 G.B., dont :

84 poly.

et 2 leucoblastes.

169.000 plaquettes.

Dans la moelle, 20 % d'éléments jeunes. L'amélioration se poursuit jusqu'au début décembre. Un peu de température, des douleurs violentes dans les jambes font remettre l'enfant à 100 mgr. de cortisone et arrêter la 6-MP. Parallèlement, les leucoblastes augmentent et la rechute se produit, **fin décembre** après une rémission de deux mois. Rechute avec anémie, hyperleucocytose, 95 % de leucoblastes, purpura, épistaxis, hématoméses. Les transfusions, la cortisone et la 6-MP reprise n'empêchent pas l'exitus.

## OBSERVATION XII

**Leucose aiguë fébrile. Succès passager de la cortisone et des transfusions. L'adjonction de 6-MP provoque une rémission.**

Enfant R..., 3 ans. Pav. H bis.

Depuis **février 1954** : poussées fébriles se répétant tous les mois. Depuis la dernière poussée en juillet, l'enfant est resté pâle, asthénique et anorexique.

Dans le sang :

2.130.000 G.R.

6.400 G.B. :

1 poly., pas de cellules anormales.

Dans la moelle, 70 % de leucoblastes, pas de granulocytes, les plaquettes sont conservées.

**A partir de septembre 1954**, l'enfant reçoit 3 transfusions et un traitement à la cortisone, 75, puis 50 mgr. par jour. La température tombe. L'appétit revient. Ni foie, ni rate mais ventre et faciès bouffis. Pas de ganglions. Dans le sang, les G.R. se maintiennent à 4.000.000, mais apparition et augmentation du taux des leucoblastes.

**En janvier**, léger fébricule. On repasse à 100 mgr. de cortisone et on fait quelques transfusions commandées par l'anémie à 1.900.000 et la leucopénie à 2.600. Ce traitement l'améliore quelques jours mais la température reprend et le **2 février** on ajoute 50 mgr. de 6-MP.

3.700.000 G.R.

10.900 G.B., dont :

15 % de leucoblastes et 13. % de poly.

Pas d'hémorragie, pas de rate, ni de ganglions.

**Le 16 février :**

3.580.000 G.R.

3.000 G.B. :

Leucoblastes : 9.

Lympho. : 38.

M. mono. : 47.

G. mono. : 6.

Le 7 mars :

3.760.000 G.R.

4.550 G.B. :

Poly. : 61.

Lympho. : 14.

M. mono. : 23.

Leucoblastes : 2.

L'examen est négatif, l'état général bon. Arrêt de la 6-MP le 4-4.

L'enfant est encore en bon état général, le 20 mai 1955.

### OBSERVATION XIII

**Leucose aiguë lymphoblastique, améliorée par un traitement initial à la cortisone. L'association de 6-MP complète l'amélioration hématologique.**

Enfant G..., 7 ans. Pav. H bis.

**Le 8-3-55**, entre dans le service pour leucose aiguë ayant débuté en janvier avec angine fébrile.

Un traitement à la cortisone a été commencé.

Dans le service, les examens confirment le diagnostic.

Rate de un travers de doigt, petites adénopathies dans tous les territoires.

4.100.000 G.R.

2.000 G.B. :

8 % de poly., pas d'éléments jeunes.

Formule à prédominance lymphomonocytaire.

Moelle envahie presque complètement par des leucoblastes de type lymphoblastique.

A la cortisone (100 mgr.) que le malade recevait, on ajoute 1 comprimé  $\frac{1}{2}$  de 6-MP.

L'état général est bon jusqu'au **3-4-55**, où après une piqûre l'enfant présente un abcès avec traînée lymphangitique du bras et des adénopathies correspondantes, température, nécessitant un antibiotique et quelques transfusions.

3.870.000 G.R.

1.000 G.B. :

Lympho. : 60.

M. mono : 38, très atypiques.

G. mono. : 2.

**Le 9-4-55** : l'enfant part en bon état général.

Rate toujours à un travers de doigt. Température en baisse.

4.420.000 G.R.

3.200 G.B. :

Poly. neut. : 21.

Poly. éos. : 4.

Lympho. : 32.

M. mono. : 25.

G. mono. : 18.

On continue le même traitement : cortisone et 6-MP.

### OBSERVATION XIV

**Leucosarcomatose traitée avec succès par Rx et caryolysine, puis cortisone. La 6-MP provoque une nouvelle rémission. Evolution de 7 mois  $\frac{1}{2}$ .**

Enfant L..., 4 ans  $\frac{1}{2}$ . Pav. H bis.

Envoyé dans le service en juin 1954 pour grosse masse médiastinale, ganglions axillaires et inguinaux et rate à 2 travers de doigt.

Dans le sang :

4.760.000 G.R.

32.400 G.B.

Hémogramme normal.

Plaquettes diminuées.

Dans la moelle, 75 % de leucoblastes.

Dans le ganglion, 82 % de lymphoblastes.

Une cure de caryolysine (9 mgr.) amène une diminution certaine de la rate et des ganglions.

La cortisone et la radiothérapie régionale (575 r en 3 champs) permettent, le 3 août, de voir la disparition totale de la rate, des adénopathies et de l'image pulmonaire. Les plaquettes sont normales.

Le 28 août, mauvais état général, faciès bouffi, ecchymoses, rate de 3 travers de doigt, foie de 2 travers, adénopathies cervicales (noisette), 1.000 plaquettes. Le thorax est normal ainsi que les territoires ganglionnaires irradiés précédemment.

Deux transfusions, plus 9 mgr. de caryolysine, font régresser la rate (2 travers de doigt), le foie (1 travers de doigt) et disparaître les ganglions.

Le 29 septembre, de grosses adénopathies sous-maxillaires et péripharyngées entraînent une gêne respiratoire. L'état général est médiocre, les ecchymoses nombreuses, les G.B. à 130.000.

Après deux séances de radiothérapie (25 r sur la région pharyngée), une transfusion, 6 jours de 6-MP et 75 mgr. par jour de cortisone : l'état général est transformé, les G.B. sont tombés de 130.000 à 4.800. La rate est à 2 travers de doigt, pas de température. On augmente la cortisone à 100 mgr., qui amène une amélioration très nette de l'état général et la disparition de la rate.

Le 25 octobre : en quelques jours, hypertrophie des ganglions sous-maxillaires et pharyngés. Une nouvelle séance de radiothérapie est arrêtée par l'apparition d'un épanchement pleural. On reprend la 6-MP (50 mgr. par jour) le 13 novembre 1954. A ce moment :

4.060.000 G.R.

64.000 G.B. :

Leucoblastes : 44.

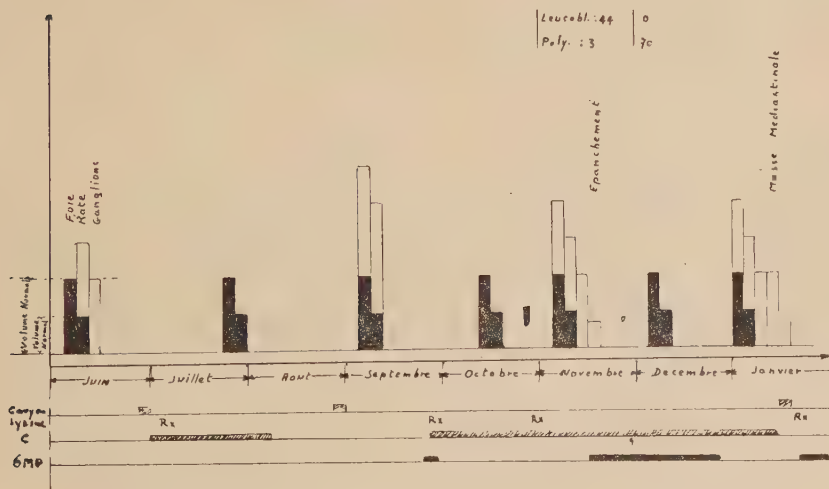
Myélo. : 4.

Poly. : 3.

Lympho. : 18.

M. mono. : 6.

G. mono. : 25, atypiques.



Le 19 novembre, après 6 jours de 6-MP :

2.870.000 G.R.

9.200 G.B. :

Poly. : 70.

Lympho. : 12.

M. mono. : 14.

G. mono. : 4.

Diminution importante des adénopathies cervicales et de la rate (3 travers de doigt contre un travers de main), le 13 novembre.

Le 28 novembre, après 15 jours de 6-MP :

3.650.000 G.R.

1.400 G.B.

La rate est à un travers de doigt, les adénopathies ont complètement disparu, de même le liquide pleural. Il reste seulement un petit ganglion médiastinal débordant le V.G.

En janvier 1955, après une rémission d'un mois et demi pendant laquelle l'état général était satisfaisant, réapparition brutale des ganglions cervicaux (noix), augmentation du volume du ganglion rétrocardiaque. Un épanchement pleural arrête la radiothérapie. La 6 MP est arrêtée, remplacée par une nouvelle cure de caryolysine, puis on la reprend, mais la dyspnée est intense, l'envahissement médiastinal important et l'exitus se produit le 1<sup>er</sup> février.

## B. — Les leucoses aiguës de l'adulte

### 1° Observations où la 6-MP fut donnée seule.

#### OBSERVATION XV

**Leucose aiguë hémorragique à évolution rapide : 2 mois. Traitement initial à la 6-MP avec rémission complète.**

R. P., 20 ans. Pav. H bis.

Envoyé dans le service pour purpura, douleurs rhumatoïdes violentes précédées de douleurs lombaires avec hématuries, et épistaxis. La découverte d'une foie et d'une rate (1 travers de doigt) le font hospitaliser le 13 décembre 1954.

4.100.000 G.R.

240.000 G.B. :

Poly. : 2.

Lympho. : 88.

Lymphoblastes : 10.

Dans la moelle :

10 % de leucoblastes.

85 % de lymphocytes.

2 % de poly.

Après 350 cc. de sang frais à titre hémostatique, le malade est mis à la 6-MP (150 mgr. par jour).

Après 8 jours de 6-MP, légère amélioration clinique, rate au rebord costal.

3.190.000 G.R.

34.000 G.B. :

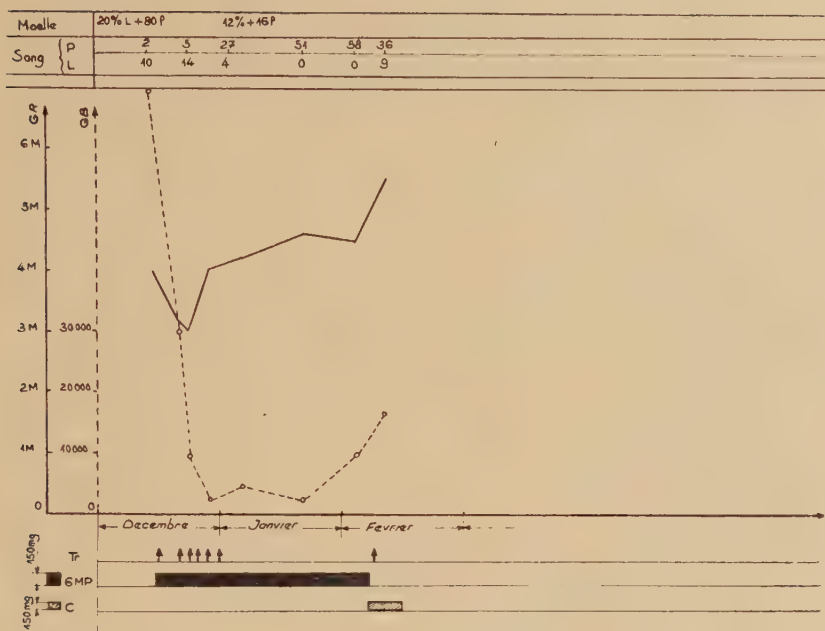
Lymphoblastes : 14.

Poly. : 5.

Lympho. : 71.

M. mono. : 7.

G. mono. : 3.



**Le 30 décembre**, après 15 jours de 6-MP et 3 transfusions de G.R. : plus de température, bon appétit, plus d'épistaxis. Disparition de la rate et des adénopathies.

Dans le sang :

3.840.000 G.R.

3.800 G.B.

Dans la moelle :

12 % des leucoblastes.

La rémission s'améliore encore, l'état général est bon.

**Le 20 janvier**, l'hémogramme est normal.

4.590.000 G.R.

2.500 G.B., dont 51 % de poly.

**Le 7 février**, c'est un malade pâle, anorexique, se plaignant de douleurs thoraciques et lombaires intenses, avec adénopathies généralisées dures et douloureuses, une rate dépassant l'ombilic, un foie de 3 travers de doigt qui entre dans le service. L'adénogramme est complètement envahi par des paralymploblastes, alors que l'état sanguin est encore satisfaisant.

On arrête la 6-MP après un traitement de un mois et demi ; on commence la cortisone (250 mgr. par jour) qui n'amène aucune amélioration, ni de l'état général, ni des douleurs, ni dans le volume des adénopathies. Le malade meurt après un essai de caryolysine dans des souffrances intenses le 14 février.

OBSERVATION XVI

Leucose aiguë myéloblastique et leucémique. Amélioration clinique et hématologique avec 6-MP + transfusions. Cortisone peu efficace. Evolution de 4 mois  $\frac{1}{2}$ .

P. de B., 15 ans. Pav. H bis.

Après l'ablation d'une dent, une syncope avec un épistaxis laisse la malade pâle et dyspnéique.

A l'entrée, le 2 décembre 1954, malade pâle avec une splénomégalie douloureuse.

Dans le sang :

2.110.000 G.R.

448.000 G.B., dont 81 % de myéloblastes.

Plaquettes rares.

La malade est transfusée et reçoit 150 mgr. de cortisone par jour, remplacée après 8 jours de traitement par 100 mgr. de 6-MP. Les G.B. sont toujours à 400.000 et la malade présente une poussée acnéiforme sur le visage.

Le 27 décembre :

2.940.000 G.R.

128.000 G.B. avec : 1 % de myéloblaste et 88 % de leucoblastes myéloblastiques.

Le 22 janvier, après 6 semaines de 6-MP et 14 transfusions, l'état général est excellent. A grossi de 5 Kg. La rate est juste perceptible. Pas de ganglions.

Dans le sang :

5.400.000 G.R.

18.000 G.B. et toujours 89 % de leucoblastes lymphoblastiques.

288.000 plaquettes.

Le 1<sup>er</sup> mars, la malade est toujours à la 6-MP seule (2 comprimés  $\frac{1}{2}$ , car trois lui donnaient une impression de faiblesse). Elle l'a prise très irrégulièrement au début. L'état général est bon.

3.430.000 G.R.

157.000 G.B., dont 36 % de lymphoblastes et 8 % de poly.

97.000 plaquettes.

On ajoute aux 150 mgr. de 6-MP, 150 mgr. de cortisone et 3 transfusions.

Le 30 mars, épistaxis importante, asthénie intense, rate à 3 travers de doigt. Le taux des leucoblastes va augmentant avec la chute de l'état général. La température s'allume. L'exitus se produit dans le collapsus, le 21 avril 1954.

OBSERVATION XVII

Leucose aiguë ayant débuté par une péricardite. Bon succès de l'hormonothérapie. Amélioration passagère avec la 6-MP. Evolution de 11 mois.

J. J., 25 ans. Pav. N.

Hospitalisé en mai 1953, avec le diagnostic de péricardite rhumatismale succédant à des angines fréquentes et à des arthralgies. Devant la pâleur intense du malade, on fait pratiquer une numération-formule et un myélogramme qui affirment la leucose aiguë (98 % de leucoblastes). Le traitement institué pour la péricardite est continué : 16 jours d'A.C.T.H. et 25 jours de cortisone. Il amène une amélioration importante avec disparition des leucoblastes dans le sang périphérique. La rémission hématologique et clinique persiste aidée par des transfusions et la cortisone continuée en novembre et décembre (400 mgr. puis 200 mgr. par jour).

Le 9 janvier 1954, revient dans un état grave avec pharyngite, ganglions angulo-maxillaires, diminution de l'acuité visuelle, épistaxis, purpura des membres inférieurs, température à 40°, rate à un travers de doigt.

Dans le sang :

1.650.000 G.R.

185.000 G.B.

Dans la moelle :

100 % de cellules leucosiques lymphomonoblastiques.

Le malade est à 200 mgr. de cortisone, plus auréomycine, plus transfusions (une tous les deux jours).

**Le 20 janvier**, l'état général est meilleur, mais le purpura et les adénopathies cervicales persistent. Pas de rate. On arrête la cortisone qui est remplacée par la 6-MP (150 mgr.).

**Le 22 février**, après 4 semaines de traitement à la 6-MP on l'arrête (abcès dentaires). L'état général est bon.

3.820.000 G.R.

15.200 G.B.

**Le 26 février :**

3.790.000 G.R.

13.000 G.B., dont :

Leucoblastes : 83 %.

Poly. : 3 %.

L'état général est satisfaisant, le malade part chez lui.

**Le 17 avril**, il revient pâle, fébrile, avec des douleurs précordiales et une dyspnée intense. Une rate à 3 travers de doigt. Un traitement intensif, cortisone + transfusions améliorent l'état général.

Dans le sang, **le 27 avril :**

3.150.000 G.R.

17.600 G.B. :

Leucoblastes : 51.

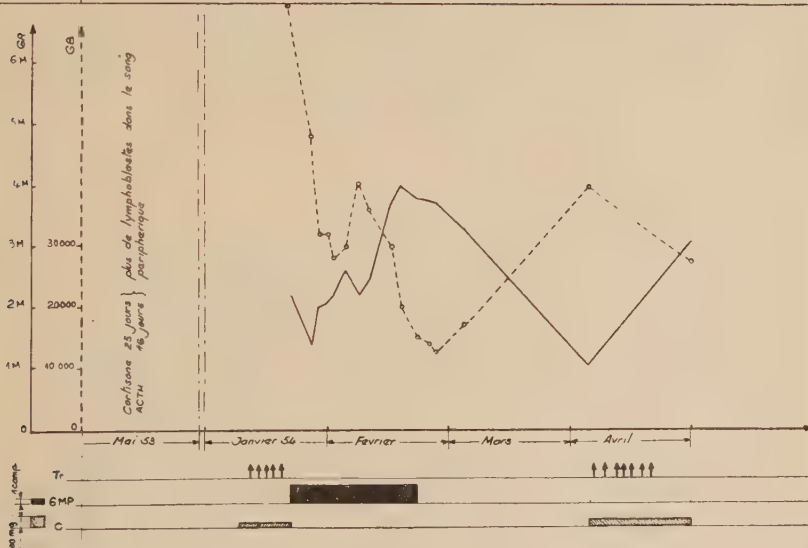
Poly. : 15.

Lympho. : 14.

M. mono. : 20.

Mais malgré la cortisone et les transfusions répétées, après de brèves améliorations, l'état général s'effondre et le malade part chez lui mourant.

| Moelle   | 100 % |    |    |    |  |    |  |
|----------|-------|----|----|----|--|----|--|
| Sang { P |       | 4  | 3  | 46 |  | 46 |  |
| L        |       | 88 | 83 | 54 |  | 74 |  |



## OBSERVATION XVIII

**Leucose aiguë cryptique à forme anémique. Succès passager des transfusions. Echec de la 6-MP. Brève amélioration avec 1 gramme de cortisone par jour. Evolution de 9 mois.**

F. R..., 67 ans. Pav. H bis.

Entre le **2 juin 1954** pour dyspnée et asthénie intenses. Deux numérations antérieures avaient révélé 850.000 G.R. : B12 et transfusions n'amènent pas d'amélioration. Le myélogramme permet de pencher vers l'hypothèse d'hémopathie maligne.

En **juillet 54**, même tableau, même thérapeutique : transfusions + embryon de poulet.

En **septembre**, anémie à 1,140.000. Mais la moelle est totalement envahie par des éléments myéloblastiques ; traitement : transfusions et cortisone.

Le **10 décembre 54**, c'est de nouveau un tableau d'anémie aiguë qui amène le malade pâle et subictérique.

Le **30 décembre**, malgré des transfusions, les G.R. sont toujours à 1.800.000. On commence alors un traitement à la 6-MP (150 mgr. par jour). ;

Le **21 février 1955**, la 6-MP n'ayant montré aucune efficacité, on lui associe 300 mgr. de cortisone. L'état général précaire fait augmenter ces doses à 300 puis à 900 mgr. En trois jours, l'amélioration de l'état général est spectaculaire (de 30 %, dit le malade). Les G.R. sont toujours bas : 1.900.000. L'arrêt de la thérapeutique amène une chute de l'état général. Malgré les transfusions, le malade part chez lui en mauvais état.

La 6-MP arrêtée après 2 mois et 21 jours de traitement ne semble avoir eu aucune action.

## OBSERVATION XVIII bis

**Leucose aiguë lymphoblastique, améliorée par cortisone et transfusion. La 6-MP donnée ensuite provoque une rémission incomplète.**

R. G..., 34 ans. Service du Professeur Vachon.

Entre, le **22-2-55**, dans le service de M. Vachon, pour pâleur et asthénie depuis un mois, avec fatigabilité anormale des membres inférieurs et dyspnée. Petites adénopathies, rate percutable. On commence un traitement à la cortisone (100 mgr), plus transfusion (6 tr. de 500 cc.).

Le **3 mars 1955** :

3.300.000 G.R.

17.600 G.B., dont 69 % de cellules jeunes.

Moelle : 100 % de lymphoblastes.

Le **16 mars** : la cortisone est arrêtée et remplacée par la 6-MP.

Le **4 mai** : le malade va bien, a grossi. L'examen clinique est négatif. Le traitement à la 6-MP est terminé.

La formule leucocytaire est remarquable :

3.350.000 G.R.

8.000 G.B. :

Poly. neutr. : 46.

Mono. : 18.

M. mono. : 3.

Lympho. : 31.

**Lymphoblastes : 2.**



# OBSERVATION XX

Leucose aiguë d'évolution rapide : 2 mois. Amélioration clinique et hématologique passagère avec transfusions + cortisone + 6-MP.

M. B., 20 ans. Pav. H bis.

Depuis un mois, se sent fatigué, présente des épistaxis, des gingivorragies, des myalgies dans les mollets et des douleurs dans l'hypocondre gauche.

Le 1-6-1954, il entre dans le service, légèrement fébrile, pâle. L'examen révèle des adénopathies cervicales et sus-claviculaires, une rate de 6 travers de doigt, un foie de 4 travers.

Dans le sang :

3.320.000 G.R.

59.000 G.B., dont 89 % de leucoblastes lymphoïdes.

Dans la moelle :

85 % de leucoblastes lymphoblastiques.

8 % d'érythroblastos.

7 % d'éléments granuleux.

Le 21 juin :

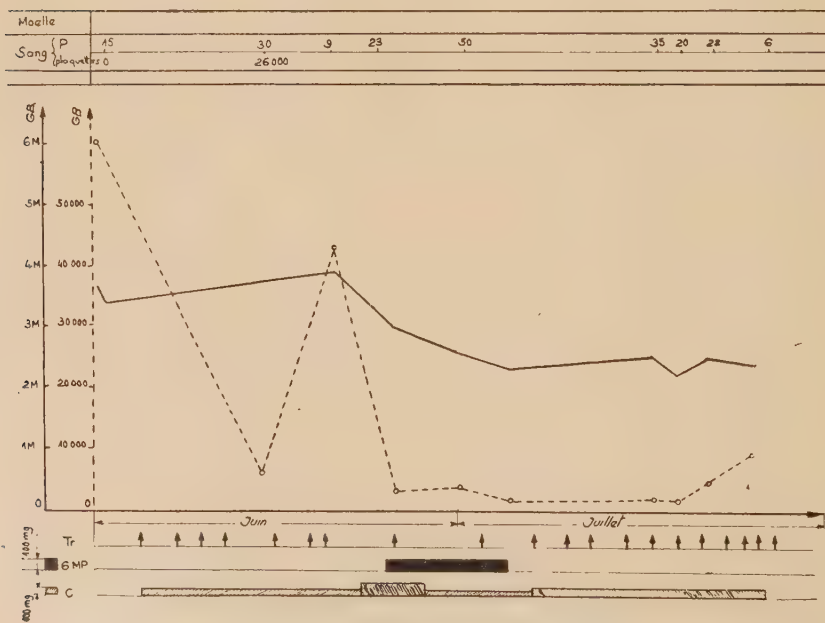
3.780.000 G.R.

32.200 G.B. et 80 % d'éléments leucoblastiques.

Ajoutée aux transfusions et aux 100 mgr. par jour de cortisone donnée depuis le 10-6, la 6-MP, à la dose de 100 mgr. par jour, provoque une diminution rapide des G.B. qui la font arrêter 10 jours après.

Le 26 juin :

3.000 G.B.



Le 17 juillet :

2.720.000 G.R.

18.000 G.B., dont 26 % de leucoblastes et 36 % de poly.

Le 29 juillet : l'état général est meilleur, mais la rate inchangée, les G.B. à 7.800 dont 50 % de leucoblastes.

Le malade part avec 175 mgr. par jour de cortisone et revient mourant 8 jours après.

## OBSERVATION XXI

Leucose aiguë, hémorragique. Nette amélioration clinique avec la cortisone et les transfusions. Court traitement à la 6-MP avec amélioration hématologique. Evolution de 3 mois.

G. C..., 24 ans. Pav. H bis.

A présenté progressivement depuis un an de l'asthénie. Le 11 novembre 1954, angine avec ulvérations gingivales, purpura sur les membres. Epistaxis assez importantes. Il reçoit alors un traitement à la cortisone, 100 et 200 mgr.

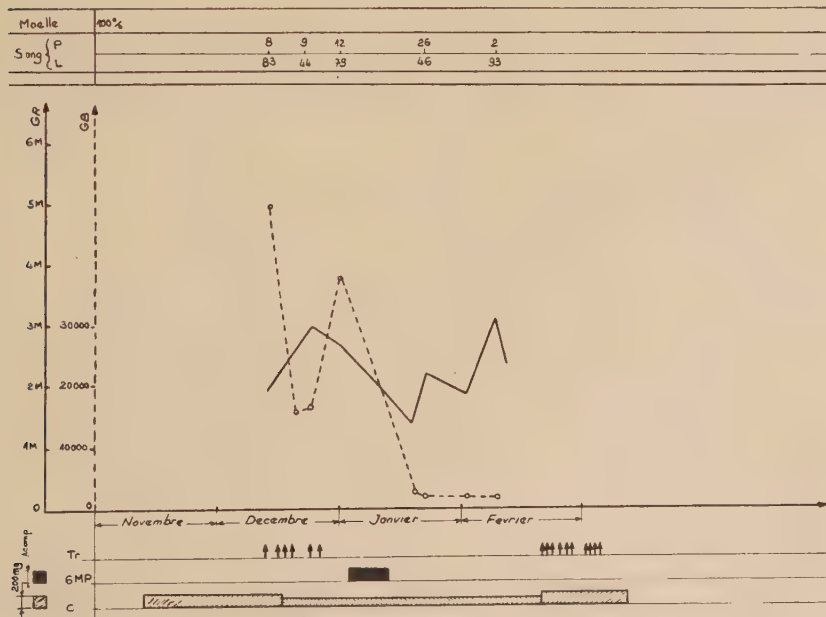
A l'entrée, le 13 décembre 54, la rate est dure (4 travers de doigt). Petits ganglions axillaires et inguinaux, pâleur intense.

2.080.000 G.R.

84.800 G.B.

Le 20 décembre, les G.B. sont à 16.400 dont 3 % de leucoblastes et 80 % de paramyéloblastes monocytoides.

Le 4 janvier 55, il a reçu 6 transfusions + 200 mgr. de cortisone par jour depuis six semaines : l'état général est bon, la rate, de 2 travers de doigt.



Dans le sang :

2.750.000 G.R.

50.800 G.B. :

Leucoblastes monocytoïdes : 79.

Myélo : 2.

Poly. : 12.

Lympho. : 7.

Plaquettes : 18.000.

On ajoute alors 150 mgr. par jour de 6-MP qui sont réduits à 100 mgr. pendant 8 jours, puis arrêtés car à chaque prise le malade présente une tendance invincible au sommeil avec des palpitations. Ces troubles durent deux heures environ et cessent avec l'arrêt du traitement.

**Le 20 janvier :**

1.470.000 G.R.

3.400 G.B., dont 46 % de paramyéloblastes monocytoïdes et 26 % de poly.

Plaquettes : 10.000.

Malgré la cortisone, transfusions répétées (un flacon de G.R. par jour) : état général médiocre, douleurs violentes dans les membres inférieurs. Apparition le 7 février d'un ictère avec anurie. La diurèse revoit mais hoquet, état général précaire. Le malade part chez lui et meurt trois jours après.

## OBSERVATION XXII

**Leucose aiguë, cliniquement cryptique, peu améliorée par la cortisone. L'association de 6-MP a un heureux effet sur la formule. Evolution rapide de 2 mois  $\frac{1}{2}$ .**

G. M..., 35 ans. Pav. H bis.

Présente, depuis avril 54, après un abcès dentaire, de l'asthénie, de l'amaigrissement (10 Kg), de l'anorexie. En décembre, apparition brutale de la température, diarrhée ; la découverte d'une adénopathie cervicale, d'une anémie à 2.000.000 font hospitaliser ce malade. L'examen clinique est négatif à part l'adénopathie sous-maxillaire droite mais la formule et le myélogramme font porter le diagnostic de leucose aiguë.

**Le 8 janvier :**

2.060.000 G.R.

6.400 G.B., dont 66 % de leucoblastes et 9 % de poly.

Plaquettes : 27.000.

Traitement : cortisone (200 mgr.) et transfusions (1/2 jours). On ajoute :

**Le 14 janvier :** 150 mgr. de 6-MP. Les G.B. sont alors à 36.900.

Après un mois de traitement, la 6-MP est arrêtée.

**Le 14 février :**

5.910.000 G.R.

4.600 G.B., dont 59 % de poly. et 11 % de paramyéloblastes.

Plaquettes : 2.000.

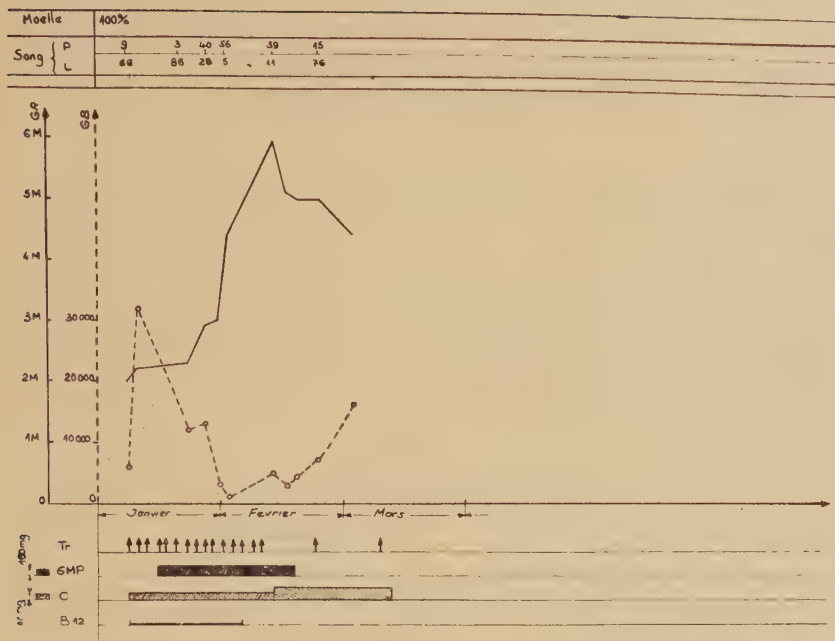
La formule s'est améliorée momentanément. La malade fait des abcès multiples. Le taux des leucoblastes réaugmente (71 %). On laisse partir la malade chez elle le 12 mars avec :

Erythromycine : 1 gr.

Cortisone : 300 mgr.

6-MP : 150 mgr.

Exitus le 17 mars.



### OBSERVATION XXIII

**Leucose myéloblastique à évolution subaiguë. Inefficacité apparente des traitements : cortisone et 6-MP.**

P. M..., 46 ans. Pav. H bis.

Entre en **novembre 1954**. C'est un malade pâle, asthénique, apyrétique, ayant présenté en septembre une poussée de température avec gingivorragies qui le font traiter par cortisone et transfusions.

A son entrée, le myélogramme confirme le diagnostic de leucose aiguë myéloblastique. L'examen est négatif.

3.240.000 G.R.

6.200 G.B., dont : cellules leucoblastiques : 8 % et poly. : 13 %.

Au traitement déjà en cours : cortisone et transfusions, on ajoute 100 mgr. de 6-MP.

Le **23 décembre**, après 7 semaines de traitement, l'état est stationnaire, satisfaisant d'ailleurs. Le chiffre des G.R. n'a pas changé aussi bien le premier mois avec transfusions que le deuxième sans. L'examen est négatif.

2.960.000 G.R.

8.000 G.B. :

Myéloblastes : 2.

Poly. : 10.

Lympho. : 13.

M. mono. : 9.

G. mono. : 66, atypiques.

Le **22 février**, le malade sort sans traitement. Il est suivi régulièrement en consultation. Une légère rechute des G.R. le fait hospitaliser quelques jours pour transfusions.

Le 23 mars, apparition d'une rate. Dans le sang, 69 % de paramyéloblastes, la moelle est pauvre avec 52 % de cellules souches. Il reçoit alors des transfusions et 200 mgr. de cortisone.

Le 12 mai, hémogramme inchangé, il est toujours en bon état général, avec cependant une proportion importante de cellules jeunes dans le sang.

#### OBSERVATION XXIV

**Leucose aiguë à forme d'anémie progressive peu influencée par les traitements : cortisone + 6-MP.**

G. M..., 71 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service, le 30-8-54, pour anémie progressive évoluant depuis deux ans, ayant résisté au traitement habituel (B12, acide folique, extrait de foie), avec état fébrile et rate de trois travers de doigt. Dans le sang et la moelle, éléments jeunes qui orientent vers le diagnostic de leucose aiguë. Pas d'hémorragie, les plaquettes sont cependant rares.

Un traitement cortisone (150 mgr. par jour) plus transfusions (une tous les quatre jours) n'amène que peu de changements.

Le 5-10, on ajoute 150 mgr. de 6-MP.

Après six semaines de cette thérapeutique, l'état est vraiment stationnaire, bon d'ailleurs, la rate toujours de trois travers de doigt, la numération et la formule inchangées : 3.000.000 G.R., 26.000 G.B.

Il est vrai qu'il n'est pas certain que le malade prenne les comprimés qu'on lui donne.

Le 19-11, il part chez lui avec : cortisone (75 mgr.) plus Tot-Héma.

Revient régulièrement à la consultation, toujours à peu près bien, rate identique. Pas de nouvelle depuis le 7-12.

#### OBSERVATION XXV

**Leucose aiguë, fébrile avec diarrhée sanglante. Rémission complète de 5 mois avec l'association cortisone + 6-MP.**

M. P. N..., 28 ans. Observation du Docteur Revol.

Soigné par M. le Professeur Croizat depuis le 29 septembre 1954 pour leucose aiguë se manifestant par une diarrhée sanglante, de la température, une grosse rate.

Le 25 novembre 1954, le malade présente un épanchement dans le mollet droit. On ajoute, à la cortisone que le malade prend depuis début octobre, 2 puis 1 comprimé  $\frac{1}{2}$  de 6-MP.

Le 13 décembre : l'état général est bon, le faciès bouffi, l'examen négatif.

4.500.000 G.R.

11.000 G.B. :

Poly. : 73.

Eos. : 1.

Lympho. : 12.

M. mono. : 6.

G. mono. : 8.

Le même traitement est continué, mais on réduit les doses : 6-MP à 50 mgr., cortisone à 75 puis 50 mgr. La rémission hématologique et clinique se poursuit.

Le 19 mars, tout en continuant la cortisone, la 6-MP est arrêtée après un traitement de 17 semaines. L'hémogramme est parfaitement normal.

Le 5 mai : le malade est revu, il se sent légèrement moins bien et quoique la numération-formule ne soit en rien suspecte, l'apparition d'adénopathies laisse craindre la rechute.

OBSERVATION XXVI

Erythro-myélose aiguë. Amélioration clinique importante avec la cortisone. L'association ultérieure de 6-MP n'agit que sur la formule. Evolution de 4 mois  $\frac{1}{2}$ .

H. R..., 39 ans. Pav. H bis.

Entrée dans le service le **22 décembre 1953**, pour asthénie, température élevée et anémie importante. Elle se présente comme une hémopathie maligne avec association d'érythroblastose et plasmocytose. L'électrophorèse montre un tracé type myélome.

Dans le sang :

1.560.000 G.R.

2.600 G.B. et 76 % d'érythroblastes.

Dans la moelle, 18 % d'éléments paraérythroblastiques font faire le diagnostic d'érythro-myélose aiguë.

Un traitement associant les transfusions (une tous les trois jours) et la cortisone (200 mgr. par jour) améliore spectaculairement la malade. Mais les globules ne se maintiennent qu'avec des transfusions répétées. Dans le sang, la formule montre toujours un taux élevé de globules rouges nucléés et de cellules histio-plasmocytiformes.

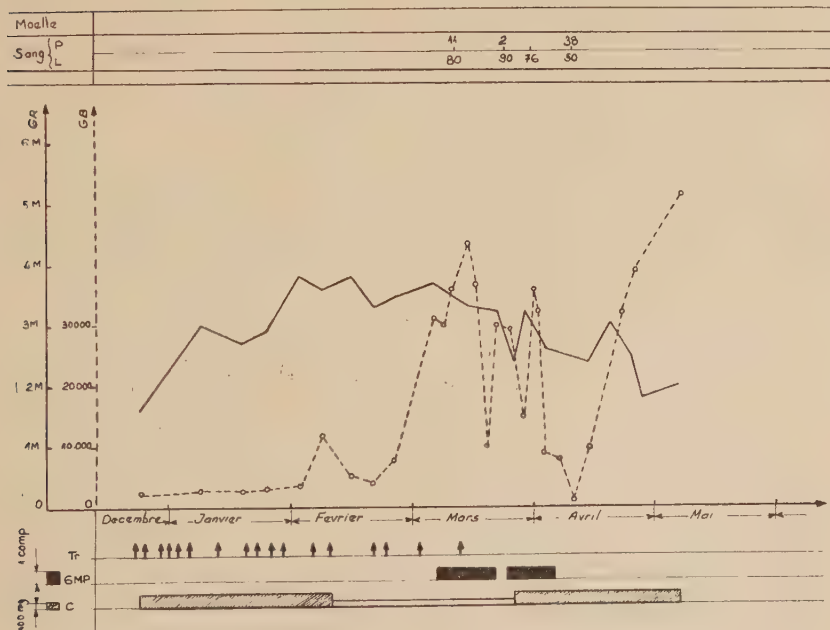
En février 1954 : angine et poussée ganglionnaire. La cortisone est remplacée par l'A.C.T.H. (100 mgr. par jour).

Le **6 mars**, devant 36.000 G.B. dont 80 % de leucoblastes, on met la malade à la 6-MP à la dose de 2 comprimés par jour jusqu'au 12 mars puis 4 comprimés car les G.B. ont ascensionné à 96.800. En trois jours, ils tombent alors à 9.900, ce qui fait momentanément interrompre la thérapeutique. L'état général est meilleur.

Le **20 mars** : reprise de la 6-MP (150 mgr.).

3.290.000 G.R.

34.400 G.B., dont : leucoblastes : 90 % et poly. : 2 %.



Le 3 avril, après un traitement de 14 jours, on arrête la 6-MP.

2.600.000 G.R.

9.600 G.B., dont 76 % de leucoblastes.

Le 10 avril :

400.400 G.B.

Le 14 avril :

2.390.000 G.R.

10.000 G.B. :

Leucoblastes : 50.

Myélo. : 1.

Poly. : 38.

Lympho. : 1.

M. mono. : 10.

La malade présente alors des adénopathies cervicales et inguinales. L'état général est médiocre. La malade est mise au Frénantol. Le 4 mai, on reprend la 6-MP mais une dysphagie intense oblige à interrompre toute prise orale, la cortisone est injectée. De plus en plus cachectique, la malade meurt dans un tableau d'hémorragie cérébral.

#### OBSERVATION XXVII

**Leucose à forme hépato-spléno-ganglionnaire. Essai de Rx mal supporté. Amélioration avec la cortisone ; l'association de 6-MP provoque une rémission incomplète.**

S. A..., 22 ans. Pav. H bis.

Leucose aiguë ayant débuté, il y a quatre mois, par une baisse de l'état général, apparition de ganglions, de spléno et hépatomégalie.

Le malade, traité à Desgenettes depuis le 5-12, reçoit : transfusion (pendant 8 jours), Rx splénique et ganglionnaire arrêtés en raison d'un malaise, puis cortisone (150 mgr.) qui amène une amélioration clinique et hématologique arrêtée à chaque essai d'arrêt du traitement ou de diminution des doses.

Il entre dans le service, le 9-3-55, avec :

3.800.000 G.R.

184.000 G.B. et 89 % de parahémocytoblastes.

Plaquettes : 80.000.

Dans la moelle :

Parahémocytoblastes : 81 % et 3 % de lymphoblastes.

Maté à l'ombilic, foie de quatre travers de doigt, adénopathie généralisée, douleurs osseuses plus piquetée purpurique sur le cou.

Le 31-3-55 : après quinze jours de traitement 200 mgr. de cortisone + trois comprimés de 6-MP + quatre transfusions, l'amélioration hématologique est considérable, l'état clinique est bon, la rate n'est plus perçue. Il n'y a pas d'adénopathie.

Le malade repart avec 200 mgr. de cortisone plus 2 puis 1 comprimé de 6-MP.

Le 20 mars :

2.740.000 G.R.

2.000 G.B., dont 20 % de poly. et 12 % de leucoblastes.

#### OBSERVATION XXVIII

**Leucose hémorragique anémique, cliniquement cryptique, d'évolution rapide : 15 jours. Aucun effet de l'association transfusions + cortisone + 6-MP.**

J. F..., 27 ans. Pav. H bis.

Entre le 10-10-54.

Gingivite hypertrophique avec gingivorragie.

Purpura aux membres inférieurs et ecchymoses nombreuses.

Pâleur importante avec asthénie.

Pas de foie, pas de rate, pas de ganglions.

3.110.000 G.R.

28.700 G.B., dont 74 % d'éléments jeunes.

**Myélogramme :**

Leucoblastes : 95.

Pronormoblastes : 3.

Normoblastes : 2.

**Le 11 octobre :**

2.578.000 G.R.

18.200 G.B. :

Lymphoblastes : 93.

Lympho. : 4.

Mono. : 2.

**Le 22 octobre :**

2.960.000 G.R.

85.600 G.B.

**Le 23 octobre :** mort par hémorragie cérébrale. Echec du traitement : cortisone + transfusions + 6-MP.

OBSERVATION XXIX

**Leucose aiguë à forme hémorragique et anémique, myéloblastique. Evolution suraiguë : 15 jours. Traitement : transfusions + 6-MP à doses faibles.**

L. P..., 68 ans.

Sans température, sans rate et sans ganglions.

Purpura diffus prédominant aux membres inférieurs, nombreux hématomes spontanés aux membres inférieurs et membres supérieurs, hémorragies intestinales abondantes.

A son entrée, **le 9-7-54 :**

2.670.000 G.R.

158.000 G.B. et 6 % de myéloblastes.

Traitement : transfusions, 6-MP (100 mgr.) du 10 au 15 et du 18 au 24.

Mais, **le 23-7**, malgré les transfusions, les hémorragies gingivales et intestinales persistent importantes. La 6-MP donnée à doses faibles et de façon discontinue n'a pu juguler la leucocytose.

1.310.000 G.R.

270.000 G.B.

Myéloblastes : 44 %.

Coma et mort.

OBSERVATION XXX

**Leucose myéloblastique avec signes urémiques. Doses faibles de cortisone et de 6-MP. Evolution rapide de 15 jours.**

J. P..., 59 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service en juin 54. Il présente depuis trois semaines de la gingivite avec température à 39°. Actuellement, petites pétéchies, rate de 2 travers de doigt, quelques discrètes adénopathies inguinales.

Dans le sang :

3.220.000 G.R.

168.000 G.B., dont 56 % de paramyéloblastes.

Le myélogramme confirme le diagnostic de leucose aiguë paramyéloblastique.

Meurt, le 20-6, avec une urée croissante, malgré une exsanguino-tranfusión de 500 cc., après 8 jours de 6-MP à 50 mgr. et cortisone (50 mgr.).

OBSERVATION XXXI

**Leucose aiguë paramyéloblastique. Peu d'action de la cortisone, puis de l'association à la 6-MP. Evolution suraiguë de 20 jours.**

Mme V..., 51 ans. Observation du Docteur Revol.

Depuis octobre, température (37°6-37°8). Lassitude rapide. Douleur de la bouche.

**Le 30-12-54 :**

Pâleur. Quelques ecchymoses.

Rate non perçue et non augmentée de volume à la scopie. Pas de ganglions. Foie à 2 travers de doigt.

Gingivite hypertrophique.

2.980.000 G.R.

76.400 G.B. avec 87 % de paramyélo.

Plaquettes rares, grosses, isolées.

**Le 31-12 54 :**

Transfusion de G.R. (500 cc.) et cortisone (150 mgr. par jour).

**Le 5-1-55 :** la température baisse incomplètement.

3.200.000 G.R.

88.000 G.B. avec 90 % d'éléments jeunes.

Hgb. : 64 %.

On passe à 100 mgr. de cortisone, et 3 comprimés de 6-MP. Etat général médiocre. Meurt le 20-1-55.

OBSERVATION XXXII

**Leucose aiguë à forme anémique. Mort rapide en 2 jours.**

L. D..., 55 ans. Pav. H bis.

Tableau d'anémie et d'asthénie progressive évoluant depuis 4 mois, gingivite hypertrophique. Gros foie, rate de un travers de doigt.

**Le 9-11 :** les examens de sang confirment le diagnostic :

2.060.000 G.R.

160.000 G.B.

Dont 83 % de leucoblastes paramyéloblastiques. Rares plaquettes.

Dans le myélogramme : 81 % de cellules paramyéloblastiques et parahémocytoblastiques.

Traitement : trois comprimés de 6-MP plus deux transfusions. Brutalement, le 11-11, hémorragie cérébrale et mort.

OBSERVATION XXXIII

**Leucose à monoblastes. Traitement par 6-MP et transfusions. Evolution suraiguë en 5 jours.**

J. M..., 41 ans. Pav. H bis.

Leucose aiguë débutant il y a deux mois, présentant une angine phlegmoneuse puis une tuméfaction de la joue avec température, qui s'ouvre dans la bouche. En même temps, apparition d'une asthénie intense. Foie de deux travers de doigt. Rate perceptible.

1.140.000 G.R.

184.000 G.B., dont 92 % de monoblastes.

Le traitement : transfusions (5 de 500 cc.), 6-MP (2 comprimés pendant 5 jours) et streptomycine n'empêchent pas l'évolution extrêmement rapide en huit jours.

OBSERVATION XXXIV

**Leucose aiguë, fébrile, sans signes objectifs. Améliorée passagèrement par la cortisone. Quelques jours de 6-MP sans action sur l'évolution rapide : 1 mois  $\frac{1}{2}$ .**

H. P..., 54 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service, le **21-9-54**, avec le diagnostic de leucose aiguë évoquée par la fièvre, l'angine, le purpura, l'asthénie intense remontant à une quinzaine de jours, confirmée par l'examen médullaire. Ni foie, ni rate, ni ganglions.

Traitement consiste en perfusion de G.R. (une par semaine) plus 200 mgr. de cortisone.

Le **20-10** : reprise de la température, et des accidents oculaires (hémorragie le long des vaisseaux, œdème rétinien). Le foie augmente de trois travers de doigt, pas de rate. On met le malade à l'A.C.T.H. (100 mgr.) et à la terramycine.

Le **25-10** :

2.840.000 G.R.

16.400 G.B.

On ajoute la 6-MP le **29-10** (3 comprimés).

Le **2-11** :

2.580.000 G.R.

6.000 G.B.

Le **6-11** :

2.160.000 G.R.

3.800 G.B.

Le **9-11** : état inchangé, grosses escarres lombo-sacrées. Anémie progressive, dyspnée, décès le 11-11.

OBSERVATION XXXV

**Leucose aiguë à forme rhumatoïde, avec signes osseux, traitée par cortisone, radiothérapie et caryolysine. Quelques jours de 6-MP coïncident avec des hémorragies. Evolution de 6 mois.**

M. M..., 13 ans. Observation du Docteur Revol.

Vient consulter, le **6 octobre 1954**, après deux mois de douleurs articulaires avec gonflement traitées par le salicylate ; puis apparition d'angine, le 17 septembre. Le myélogramme permet alors le diagnostic de leucose aiguë en révélant : 2 % d'hémocytoblastes et 12 % de lymphoblastes.

Trois transfusions et 100 mgr. par jour de cortisone améliorent l'état général, pas de température, examen négatif.

En novembre, les douleurs lombaires (effondrement de D6), une splénomégalie importante font pratiquer deux séances de radiothérapie lombaire et 20 mgr. de caryolysine, avec succès.

En janvier, les accès fébriles avec ganglions sous-maxillaires et une anémie à 2.200.000 font ajouter aux 100 mgr. de cortisone jamais arrêtés des transfusions qui amènent une rétrocession de ces signes.

En avril, après une rémission d'un mois et demi : pâleur, rate de 2 travers de doigt, ganglions sous-maxillaires.

Dans le sang :

2.210.000 G.R.

2.000 G.B. et 40 % de lymphoblastes.

Après une transfusion de 500 cc., on ajoute 2 comprimés de 6-MP, le 8-4.

Le 15 avril :

3.230.000 G.R.

1.600 G.B., dont 12 % de cellules jeunes, 4 % de poly. «

Une épistaxis importante, le 16-4, nécessite une transfusion ; le 18-4, crise de dyspnée avec cyanose, épistaxis, otite avec écoulement hémorragique ; on supprime la 6-MP.

Avec une transfusion, les hémorragies s'arrêtent, léger mieux qui ne dure pas. Décès quelques jours après.

## OBSERVATION XXXVI

**Leucose aiguë, avec anémie hémolytique, traitée par transfusions répétées et cortisone. Essai de 6-MP non poursuivi. Evolution : au moins 10 mois.**

A. N..., 19 ans. Pav. H bis.

L'affection actuelle semble avoir débuté en **décembre 1953** par la découverte et l'ablation d'une grosse amygdale droite. En août 1954 : ablation de l'amygdale gauche. Le diagnostic de sarcome n'est pas confirmé par l'examen histologique. Depuis cette dernière intervention, la malade est asthénique.

**Le 3 octobre**, des frissons, une pâleur intense et la découverte d'une grosse rate la font hospitaliser. A tous ces signes s'ajoutent le résultat des examens hématologiques : moelle totalement envahie par des éléments lymphoblastiques atypiques ; dans le sang, 83 % de lymphoblastes, signant le diagnostic de leucose aiguë. Cette malade présente de plus une anémie hémolytique : hémoglobinurie et hémoglobinémie importantes. Les transfusions n'améliorent pas l'anémie qui reste autour de 1.000.000.

**Le 22 octobre**, essai d'exsanguino-transfusion (6 lit.) bien supporté mais qui déclenche un ictère.

**A partir du 28 octobre**, véritable résurrection clinique et hématologique : 74 % de poly., 8 % de leucoblastes. La cortisone est continuée (200 mgr.) jusqu'au 28 décembre où elle est remplacée par 50 mgr. de 6-MP; traitement que la malade arrête d'elle-même car elle lui donne une impression de bouffissure du visage. A noter le faciès lunaire de la malade depuis le mois de novembre. La malade est remise à la cortisone.

**Le 10 mars**, l'anémie a rechuté, les leucoblastes sanguins sont à 98 %. La malade refuse de rester dans le service. Nous apprenons au début mai qu'elle est toujours dans le même état avec des transfusions répétées.

---

## CHAPITRE V

---

### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS CLINIQUES

---

#### A. — DISCUSSION

Que conclure de ces observations ?

— Que la 6-MP semble capable, comme l'aminoptérine, comme la cortisone, d'intervenir dans l'évolution des leucoses aiguës, d'en arrêter momentanément le processus inexorable, en un mot, de **provoquer des rémissions**.

#### 1. - Quels sont les caractères de ces rémissions ?

1° **Elles ne se produisent pas à coup sûr** et nous relevons un certain pourcentage d'échecs inexpliqués, dus peut-être à l'évolution suraiguë de l'affection devant laquelle toutes les thérapeutiques échouent, au stade tardif où nous essayons le traitement, aux complications qui emportent le malade avant que le produit ait eu le temps d'agir. Nous notons 4 échecs totaux sur nos 14 enfants, 8 sur les 23 adultes. Le pourcentage est donc légèrement supérieur chez ces derniers qui, quel que soit l'antimitotique employé, se sont toujours montré moins sensibles, sans qu'aucune explication valable de ce phénomène ait été donnée. Nous ne pouvons cependant dire, ayant enlevé le nombre d'insuccès, que tous les autres cas aient eu des rémissions. En effet, chez les 14 enfants, nous notons : 2 rémissions complètes, une rémission bonne, 2 rémissions incomplètes, 3 améliorations.

Chez les adultes : 1 rémission complète (obs. 25), 3 rémissions incomplètes (obs. 15, 27, 18 bis), 7 améliorations. Et nous préciserons que c'est surtout parmi les jeunes (28 ans, 20 ans) que ces rémissions et ces améliorations ont eu lieu.

2° Elles semblent demander pour se produire que **les doses employées soient suffisantes** : 2 mgrs 5 par Kg et par jour. Nous pouvons nous demander si dans certains cas l'échec ou la demi-rémission n'est pas due à des doses insuffisantes (obs. 7, 19, 20), en début de traitement du moins, car il semble qu'ultérieurement les doses d'entretien puissent être inférieures (50 mgrs par jour pour l'obs. 25) ; l'observation 18 bis semble être en contradiction puisque 50 mgrs par jour ont amené une rémission incomplète, mais il faut noter ici que la 6-MP a suivi un traitement cortisoné qui avait déjà amélioré le malade.

3° Il nous paraît, de plus, que le **traitement doit être poursuivi un certain temps. L'action de la 6-MP est lente.** L'observation 1 est révélatrice à ce sujet : 5 jours de 6-MP provoquent une amélioration sanguine, dès l'arrêt du traitement, la rechute se produit.

4° Dès les premiers jours, **l'action leucolytique de la 6-MP est nette**, toutes les observations qui précèdent le confirment. La formule s'améliore au bout de 8 jours, de même que les signes objectifs (foie et rate), mais la rémission complète n'est atteinte qu'au bout de 3 à 4 semaines (obs. 2, 15). Les plaquettes semblent plus lentes à revenir à un chiffre normal. Nous sommes donc loin de l'action rapide de l'aminoptérine (quelques jours) et aussi de l'action inégale dans sa rapidité mais plus manifeste de la cortisone.

5° Certaines observations (23, 24, 18) nous permettent de dire que l'on pourra presque dès le début du traitement **prévoir son échec ou son succès**, ceci a d'ailleurs déjà été signalé par Jean Bernard pour la cortisone. La continuation du produit en cas d'inefficacité initiale n'a jamais modifié les premières constatations (obs. 18). Peut-être aurait-il fallu, comme le préconise Burchenal, doubler les doses après un mois de traitement ; nous ne l'avons jamais fait.

6° Ces rémissions ont un autre caractère : leur **brièveté**. Elles sont en moyenne de un à deux mois dans nos observations. Dans

un seul cas (obs. 25) nous atteignons 5 mois chez un adulte mais il faut noter que la cortisone a été associée à la 6-MP. Notre rémission la plus longue, 8 mois, a justement été obtenue avec cette première thérapeutique.

Cette constatation des brièvetés des rémissions est un peu en désaccord avec les auteurs étrangers et même français. Pour Burchenal : rémission de 2 à 6 mois, pour Jean Bernard en moyenne de 2 à 4 mois et jusqu'à 8 mois. Ces résultats paraissent un peu inférieurs à ceux obtenus avec les antifoliques : avec ces derniers, en effet, Farber, sur 60 leucémies aiguës, obtient un tiers de rémissions de quelques mois à 2 ans, et Dameshek confirme ces résultats; pour notre part, notre expérience de ces antifoliques est trop brève pour en tirer des conclusions.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus par l'hormonothérapie ne montrerait pas classiquement (J. Bernard) de rémission plus longue par cette dernière thérapeutique; cette impression semble confirmée par nos observations, mais il faut remarquer que nous avons très souvent utilisé la 6-MP chez des malades ayant réagi de façon passagère et incomplète à la cortisone, et que, de ce fait, sont exclus de nos observations les cas où la cortisone avait eu les meilleurs résultats; nous avons d'ailleurs des rémissions de 8 et 4 mois (obs. 3) et de 6 mois (obs. 9) par la seule cortisone et nous n'oserions donc conclure que les rémissions de la 6-MP sont supérieures à celles de l'hormonothérapie.

7° **La moyenne de survie** des leucoses n'est donc jamais très élevée : environ de 5 à 7 mois si l'on prend comme date de début celle de leur entrée à l'hôpital, légèrement supérieure si l'on se réfère à la date des premiers symptômes : 8 mois (obs. 2, 1, 14). Signalons les deux extrêmes: 22 mois (obs. 3) et 1 mois 1/2 (obs. 8) ceci chez l'enfant. Un an chez un adulte, ce qui est rare à cette période de la vie où l'évolution est plus rapide.

## II. - Quel est le rôle joué par la forme clinique ou hématologique ?

1° **Pour la forme clinique**, il est difficile de le préciser. D'après les observations 1, 8, 18, 23, il semblerait que les **formes anémiques répondent moins** bien au traitement. C'est là un fait déjà mis en évidence par Jean Bernard : l'action des antimétaboliques s'exercerait plus facilement lorsqu'il n'y a pas d'anémie.

2° Quant à la **forme hématologique**, il est classique de dire que les **leucoses lymphoblastiques** sont **plus sensibles**. C'est d'ailleurs avec ces formes-là que nous avons vu nos rémissions (obs. 2 et 15 par ex.). Les **formes myéloblastiques**, plus fréquentes chez l'adulte, ont été en général **un échec**.

III. - **Le nombre des rémissions** obtenu avec la 6-MP est difficile à apprécier. Dans l'observation 6, après une première amélioration complète avec la cortisone, il semble bien qu'on doive lui attribuer un nouveau succès, en association il est vrai avec cette dernière devenue inefficace. Dans le cas 1, quatre reprises de traitement, dont trois à faible intervalle, provoquent chaque fois une amélioration hématologique, mais nécessitent à chaque rechute des doses plus fortes. Par ailleurs, lorsque le traitement d'attaque a été continué pendant la rémission (obs. 2 et 15), nous n'avons pas augmenté les doses lors de la rechute. Il nous est impossible de dire si cette résistance était insurmontable. Elle semble cependant l'avoir véritablement été dans l'observation 7 chez qui, après un traitement pourtant court, 3 comprimés par jour, c'est-à-dire 7 mgrs par Kg, n'ont amené absolument aucun résultat. Cette résistance est un phénomène banal pour tous les traitements (antifoliques, transfusions, cortisone). Il semble qu'à un certain stade de la maladie, celui que nous appelons terminal, notre organisme ne réponde plus à nos essais thérapeutiques.

IV. - **Quelle est l'action de la 6-MP sur les divers éléments cliniques et hématologiques ?**

1° **Sur l'état général**. L'action spécifique de la 6-MP est loin d'être évidente. On ne retrouve pas avec ce produit ni l'action dépressive de l'aminoptérine, ni celle tonique et euphorisante de la cortisone. L'état général reste ce qu'il est au départ, ce n'est que par la régulation des signes physiques et hématologiques qu'il s'améliorera, donc tardivement. Les signes fonctionnels : hémorragies, douleurs, température, suivent eux aussi l'amélioration sanguine. Il est évident que l'adjonction de la cortisone remédie grandement à cet inconvénient.

2° On voit, de même, régresser la **splénomégalie**, les **adénopathies** environ après 15 jours de traitement. Dans quelques observations le **foie** nous a paru plus lent à revenir à un volume normal.

### 3° Sur le sang.

L'action la plus rapide est celle qui se **manifeste immédiatement sur les globules blancs**. Elle se poursuit 5 à 6 jours après l'arrêt du traitement, puis la leucocytose remonte à un taux normal. Cette réascension se manifeste même lorsque le traitement est continué. Des chiffres leucocytaires normaux ou bas nous ont empêché au début d'utiliser la 6-MP, mais en fait des exemples ultérieures nous ont permis de voir, comme l'affirme J. Bernard, que cette leucopénie n'était pas une contre-indication.

**L'action sur les globules rouges est moins nette**. Nous devons signaler, dès le début du traitement, dans l'observation 2 une chute globulaire coïncidant avec une poussée ganglionnaire. Même fait dans l'observation 5. Mais le chiffre des globules rouges est cependant resté identique alors que la thérapeutique a été continuée (dans l'obs. 2, 25, 11, 15, 17).

**L'amélioration de l'hémogramme** est différente chez l'adulte et l'enfant. Chez ce dernier, la disparition des éléments jeunes n'est totale qu'après plusieurs jours de traitement ; on assiste alors à l'apparition d'une formule neutropénique à prédominance lymphomonocytaire bien typique, ce n'est que plus tard (1 mois) que le taux de chaque élément redevient normal, révélant parallèlement une amélioration médullaire. Chez l'adulte, au contraire, le pourcentage de cellules immatures reste souvent important. Dans l'observation 25, leur disparition a pu cependant être totale.

**Les plaquettes** semblent être plus longues à acquérir un chiffre normal (obs. 2, 16) et cette normalisation est inconstante ; enfin, notons déjà l'influence de la 6-MP sur une hyperplaquettose qui est tombée de 2.000.000 à 200.000 dans l'observation 44 concernant une myélose.

## B. — ACCIDENTS

Comme le laissaient prévoir les données expérimentales, la 6-MP est un **produit bien toléré, peu toxique**. Nos doses n'ont jamais été excessives, mais nous devons noter que même lors de traitements de plusieurs semaines (7 à 11 semaines), nous n'avons jamais vu d'accidents, pas d'ulcérations buccales ni de gingivites

comme avec l'aminoptérine. Pas de troubles gastro-intestinaux sauf dans le cas 37 où la malade présentait une intolérance absolue à la 6-MP comme à l'uréthane. Jamais de diarrhée ou de vomissements, l'hyperactivité intestinale avec selles d'aliments non digérés signalée par Burchenal n'a pas été trouvée chez nos malades. Ceux qui nous ont déclaré ne pas pouvoir supporter le produit (obs. 21 et 36), accusaient des troubles divers jamais mentionnés par d'autres auteurs : pour le malade 21, c'était après chaque prise une **somnolence** invincible avec palpitations, ces troubles cessaient deux à trois heures après, et ne sont plus réapparus avec l'arrêt du traitement. Pour la malade 36, c'était une **impression de bouffissure du visage** avec œdème des paupières et des ailes du nez, mais il faut noter chez cette malade l'aspect lunaire qu'avait acquis le visage avec la cortisone, et les nombreuses leucémides qui le recouvraient.

La leucopénie parfois importante ne s'est jamais montrée grave ni irréversible et nous n'avons pas noté d'aplasie médullaire.

Certaines observations nous montrent coïncidant avec l'adjonction de 6-MP l'apparition **de poussées infectieuses** (obs. 4, 8, 12, 13, 17), peut-être due à la leucopénie ? une augmentation des adénopathies en début de traitement (obs. 2 et 5) mais dans l'observation 2 cette augmentation cède vite et est suivie d'une rémission complète; enfin, **des phénomènes hémorragiques** (obs. 1, 3, 5, 8, 9). Dans l'observation 35 les accidents hémorragiques débutent avec le traitement et cessent à l'arrêt de celui-ci combiné il est vrai avec deux transfusions. Il est difficile de préciser la part que joue la thérapeutique dans la genèse de ces accidents qui font partie des symptômes de la maladie. Le problème reste donc entier.

**En conclusion**, la 6-MP semble être plus qu'un produit symptomatique et posséder vraiment une **action antileucoblastique**. Il est **bien toléré**, facile à donner en consultation, beaucoup **plus maniable que les antifoliques**, ce qui le fait préférer à ces derniers quoique son **action soit plus lente, peu toxique** à part les accidents hémorragiques à mettre peut-être sur son compte.

Il semble trouver **ses indications** dans les **leucoses aiguës leucémiques** à cause de son action sur les globules blancs mais aussi dans les **leucoses aleucémiques**, puisque l'expérience prouve qu'il

n'est pas à craindre dans les **formes aleucémiques** où sans perdre son action leucolytique il se montre un agent régulateur.

Une **contre-indication**, en raison de la lenteur de son action, est constituée par les **formes suraiguës** dans lesquelles il faut lui préférer les grosses doses de **cortisone** associées aux **transfusions**.

Il est indiqué dans les **leucémies résistant à la cortisone** ou celles chez qui les hormones n'ont amené qu'une amélioration. La 6-MP peut, on l'a vu, compléter la rémission, elle peut en provoquer une nouvelle.

## C. — TRAITEMENT A LA 6-MP

### I. - Comment conduire le traitement ?

1° Il n'est plus question aujourd'hui de l'arrêter à chaque chute globulaire ; le traitement doit être **continué jusqu'à l'obtention de la rémission**, c'est-à-dire environ 3 à 6 semaines. Il semble qu'après ce délai, ou bien l'on devra augmenter les doses avec les risques d'accident que cela comporte malgré tout, ou bien il faudra conclure à son inefficacité.

2° Cette conduite est un peu différente chez l'adulte et l'enfant. Il ne semble pas qu'il y ait intérêt chez ce dernier à commencer un traitement en associant la 6-MP à la médication hormonale (obs. 7 par ex.). Les leucémies vierges sont souvent sensibles à une nouvelle thérapeutique, mieux vaut en garder une en réserve lorsque l'autre sera devenue inefficace, ou ne les associer qu'ultérieurement. Pour certains auteurs cependant, l'association d'emblée permettrait à chacun des produits d'agir plus longtemps, la résistance aux deux composés à la fois étant plus longue à se produire.

Notre expérience personnelle ne nous paraît pas non plus très en faveur d'un traitement initial à la 6-MP. Deux observations donnent secondairement l'impression d'une résistance à la cortisone. Dans l'observation 15, la résistance est nette et l'évolution rapide; dans l'observation 2, la cortisone ne provoque qu'une très incomplète amélioration. Mais peut-être ces leucoses auraient-elles été d'emblée peu influencées par le traitement hormonal. Il est difficile de conclure avec certitude.

### 3° Que faire pendant les rémissions ?

Ce sont des périodes pendant lesquelles, pour des raisons encore inconnues, le mécanisme régulateur de l'hématopoïèse semble avoir repris son rôle, soit de façon spontanée, ce qui est rare (Dausset n'en compte que quelques cas dans la littérature et uniquement chez l'enfant), soit le plus souvent grâce au traitement.

#### Y a-t-il intérêt à **continuer alors le traitement d'attaque** ?

Les rémissions ne semblent **pas plus longues** avec ou sans thérapeutique, il semble donc qu'on puisse l'interrompre dans l'espoir de ne pas créer trop vite de résistance. Il est difficile de préciser le rôle d'un traitement d'entretien : par exemple 50 mgrs par jour de 6-MP, dans le maintien de cette rémission. Pour ne pas les avoir essayées, nous ne pouvons que signaler certaines méthodes préconisées par différents auteurs. — Dausset en particulier —, pendant ces périodes : alterner les diverses thérapeutiques. Le malade reçoit une semaine sur deux 10 mgrs de cortisone par jour, pendant l'autre semaine un antimétabolite à dose réduite. Cette administration a permis à Jean Bernard et G. Mathé d'observer des survies supérieures à un an. Il est, malgré tout, toujours bon pendant ces intervalles, d'associer de petits traitements généraux.

4° **Quel traitement choisir lors de la rechute ?** Augmenter les doses du produit utilisé la première fois, ou essayer une nouvelle thérapeutique.

## II. - **Qu'apporte l'association 6-MP-cortisone ?**

1° Elle n'a pas, comme pour les antifoliques, l'avantage de diminuer les accidents puisque c'est, en général, un produit bien toléré et que nous n'avons pas vu moins d'hémorragies avec la 6-MP seule ou avec 6-MP-cortisone.

2° Elle n'augmente pas non plus, semble-t-il, la durée des rémissions, ni leur fréquence. Elle est utile chez l'adulte surtout, où les rémissions sont plus incomplètes. Lorsque la cortisone n'a provo-

qué qu'une amélioration, la 6-MP peut la compléter. Le contraire peut aussi être vrai.

3° L'une apporte son **action antileucoblastique certaine**, l'autre sa **résurrection spectaculaire** avec reprise du poids, de l'appétit, d'un moral excellent, ce qui n'est pas un petit appoint. Mais la cortisone n'agit pas que sur les troubles cellulaires ou cliniques, son action sur les éléments leucémiques a été prouvée expérimentalement.

4° **Le mécanisme d'action** de ces antimitotiques est difficile à préciser. Il semblerait intervenir par mécanisme indirect dans la production par le malade lui-même d'une substance antileucémique. Ce n'est encore qu'une hypothèse.

---



## CHAPITRE VI

---

### UTILISATION DE LA 6-MP DANS D'AUTRES HÉMOPATHIES

---

#### 1° Dans les leucémies myéloïdes chroniques.

Nous avons étendu l'utilisation de la 6-MP à **deux leucémies myéloïdes**. Dans l'**observation 37**, de même que dans l'**observation 38**, le produit ne fut utilisé que comme remplaçant du **Myle-ran**, à la fin d'une cure avec ce dernier. La **chute des globules blancs a été intense** pour l'observation 38 : après 8 comprimés de 6-MP en trois jours, les globules blancs sont passés de 25.000 à 2.000; **nulle** dans le cas 37 qui a reçu un comprimé pendant sept jours. Les formules subnormales au départ ont été inchangées (1). Il ne semble pas qu'on puisse tenir compte de ces quelques jours de traitement et en tirer des conclusions.

#### 2° Dans les leucémies myéloïdes en poussée aiguë.

Au total, 5 observations (39, 40, 41, 42, 43).

Des doses **insuffisantes** (1 comprimé par jour) n'aboutissent qu'à un **échec** dans l'observation 39, deux comprimés ont le même insuccès (obs. 40). Même résultat dans l'observation 43 chez qui les grosses doses de cortisone (700 mgrs par jour), le sang irradié et la 6-MP réunis ne peuvent arrêter l'issue fatale.

(1) Il ne semble pas que les rémissions qui ont suivi (2 mois  $\frac{1}{2}$  dans l'obs. 38, 2 mois dans l'obs. 37) aient été allongées avec le produit.

Deux cas sont plus favorables (obs. 41 et 42). Dans l'observation 41, après un traitement intensif de 8 jours avec transfusions et cortisone (500 mgrs), l'état général est mauvais. L'adjonction de 150 mgrs de 6-MP tout en continuant les transfusions et 100 mgrs de cortisone, **parfait l'amélioration**, l'hémogramme est normal, le myélogramme subnormal : 5 % de myéloblastes. La **rémission peut être considérée comme complète**, elle ne dure que six semaines.

Dans l'**observation 42**, sept jours de 6-MP (150 mgrs) + 200 mgrs de cortisone amènent une diminution importante de la rate (2 travers de main à 3 travers de doigt), la disparition des ganglions, une température normale. L'amélioration de l'hémogramme est importante : 24 % de paramyéloblastes au lieu de 87 %, 19 % de polynucléaires au lieu de 8 %. Il est regrettable que la leucopénie ait fait interrompre la thérapeutique, car l'augmentation de l'hépatome et de la splénomégalie est rapide : trois semaines après la rechute survient résistant à toute thérapeutique.

— Dans ce groupe d'affections il faut noter nos **essais fructueux** de 6-MP dans une **myélose aleucémique avec hyperplaquettose** (obs. 44). Quinze jours de cortisone n'avaient fait qu'augmenter les globules rouges à 6.650.000, les plaquettes sont à 1.600.000, la rate à un travers de doigt. Après six semaines de 6-MP la rate n'est plus perceptible, les globules rouges sont à 3.890.000, les plaquettes à 230.000, le fer sérique normal, l'état général bon. En contraste de phase les plaquettes sont normales avec un léger retard à l'étalement alors qu'un examen antérieur avait montré de grosses plaquettes anisocytaires, s'agglutinant avec rapidité. La **rémission se maintient après l'arrêt du traitement**. Il y a actuellement deux mois.

Une autre **myélose aleucémique** traitée plusieurs années par radiothérapie et radiophosphore a été mise, au moment de l'évolution aiguë, à la 6-MP, associée à de grosses doses de cortisone. La thérapeutique a été prise très irrégulièrement. Nous ne pouvons que noter une légère diminution de la rate, mais l'exitus a été rapide.

### 3° Dans les leucémies lymphoïdes.

Une **lymphose** (obs. 45) a été mise à la 6-MP après l'arrêt d'un traitement radiothérapique. Dix jours à 150 mgrs permettent de noter une diminution des adénopathies cervicales et axillaires (de moitié). Les territoires inguinaux, foie et rate restent inchangés. En outre, la baisse des globules blancs a été rapide, de 253.000 à 132.000. Le malade est parti chez lui avec un traitement à la 6-MP mais nous n'avons jamais eu de ses nouvelles.

4° Nos **essais dans d'autres hémopathies** n'ont pas eu de résultat.

Dans l'observation 46 (un **myélome**) et l'observation 47 (une **leucosarcomatose**) les doses employées ont été faibles : 50, puis 100 mgrs, le traitement en cours de 12 à 15 jours abrégé par l'exitus. Notons qu'Osserman et Marguerite ont rapporté une observation de myélome traité avec succès par la 6-MP avec diminution des gamma-globulines, augmentation des protéines pendant la rémission qui a cessé dès l'arrêt du traitement. Ils notent l'échec de cinq autres cas.

— Une **maladie de Hodgkin** (obs. 48) à la période extrême après l'essai de divers antimétaboliques fut mise pendant 17 jours à la 6-MP, on ne note aucun résultat.

— Enfin, toujours aussi infructueux s'avérèrent nos essais de 6-MP dans un **réticulosarcome**, dans un **néo-bronchique à grandes cellules** (obs. 50), et un essai de trois jours dans un cas de **métastases pulmonaires** qui emmenèrent rapidement le malade.

5° **Donc, quelles sont les indications de la 6-MP dans ces affections ?**

Il convient de souligner que dans la plupart de ces observations où la 6-MP s'est montrée inefficace, celle-ci a été administrée à la **période terminale**, souvent à **dose insuffisante**. Malgré notre faible expérience nous pouvons, d'après les observations 37

et 38, conclure à son **utilité dans les leucémies myéloïdes chroniques**, lorsque la radiothérapie se sera révélée moins efficace. Alors que les corps chimiques utilisés normalement dans les leucoses chroniques (tels que le Myleran) sont inactifs, dans les leucoses aiguës où la différenciation cellulaire est plus poussée, il est logique de penser qu'un produit actif sur des cellules immatures peut avoir une efficacité sur des éléments plus adultes.

Elle est **indiquée dans les crises myéloblastiques** aiguës à doses fortes et prolongées (150 à 200 mgrs pendant un mois) puisqu'elle reste, avec de très grosses doses de cortisone, le seul traitement de cette affection. Il y a peut-être intérêt à associer ces deux médications. Enfin, notre **succès dans une myélose hyperplaquettaire** lui fait trouver une place logique dans la thérapeutique de cette maladie.

---

## CHAPITRE VII

---

### OBSERVATIONS DES AUTRES HÉMOPATHIES

---

#### A. — Les leucémies myéloïdes.

##### 1° Chroniques.

##### OBSERVATION XXXVII

**Leucémie myéloïde traitée pendant 3 ans par radiothérapie avec succès, puis cortisone et Myleran. Adjonction de 6-MP à la fin d'une cure de Myleran. Rémission. Evolution de 4 ans 5 mois.**

J. P..., 47 ans.

**Leucémie myéloïde** chez une femme manipulant de la benzine, découverte en 1950, traité, avec succès, par des séries de radiothérapie, en 1950, 51, 52.

**En juin 1953**, nouvelle poussée avec une rate énorme. La malade est mise à l'uréthane puis aux rayons, mais l'état général ne remonte pas.

**En novembre 1953**, la malade entre dans le service : température, rate jusqu'à la crête iliaque, anémie à 1.200.000. Les transfusions et 100 mgr. de cortisone par jour améliorent un peu l'état général, mais les globules blancs montent (245.000), la rate reste à l'ombilic, la cortisone est remplacée par le Myleran (4 puis 5 comprimés par jour).

**Le 27 décembre**, après un mois de Myleran associé aux transfusions, les G.R. sont à 2.510.000, les G.B. à 25.000. La malade reçoit alors **3 jours de 6-MP**, du 2 au 4 janvier 54, arrêtée parce que mal supportée : intolérance digestive absolue comme avec l'uréthane.

Le 8 janvier : G.B. à 2.000.

Le 13 janvier : G.B. à 2.800.

**Le 20 janvier** : G.B. à 5.000, dont 3 % de myélocytes et 85 % de poly.

La malade part en assez bon état général; la rate est à 2 travers de doigt.

**Après 2 mois de rémission**, la malade revient le 26 avril, en nouvelle poussée que transfusions et Myleran arrivent encore à juguler. Etat général reste faible, la rate énorme. On apprend la mort de la malade peu après.

# OBSERVATION XXXVIII

**Leucémie myéloïde traitée par uréthane, radiothérapie, P32. Essai de 6-MP à la fin d'une cure de Myleran. Evolution : 4 ans  $\frac{1}{2}$ .**

H. T..., 48 ans. Pav. H bis.

Leucémie myéloïde découverte en août 1949, manifestée par des accidents de thrombose multiples, traitée successivement par uréthane (9/49), puis radiothérapie (50-51).

En décembre 52, radio-résistance, on passe au P32, après un essai de sang irradié ; jusqu'en juillet 53, la malade reçoit 33 millicuries.

Rate toujours volumineuse. On essaie le Myleran (5 comprimés, puis 4 par jour), bien supporté (en septembre 53).

En décembre, nouvelle poussée ; rate de deux travers de doigt. 100.000 G.B. Nouvelle série de Myleran jusqu'au 9 janvier, qui amène les G.B. à 16.000, puis le Myleran étant épuisé, on essaie la 6-MP (1 comprimé par jour) jusqu'au 17 janvier.

La formule continue à s'améliorer, ainsi que l'état général. Rate non perçue G.B. 6.000.

Cette rémission se poursuit jusqu'en avril 54. Puis reprise avec succès du Myleran qui juggle une nouvelle poussée.

## 2° En poussée aiguë.

# OBSERVATION XXXIX

**Poussée aiguë chez une myéloïde traitée antérieurement par radiothérapie et P32. Essai vain de 6-MP à doses faibles.**

J. G..., 41 ans. Pav. H bis.

Leucémie myéloïde évoluant depuis septembre 51 et traitée par radiothérapie splénique ; première série de janvier à juillet 52, deuxième série en novembre 52, troisième série en mai 53, quatrième série en août-septembre, interrompue après 5 séances pour état fébrile et anémie.

Cette thérapeutique est remplacée en décembre 53 par du P32, 3 doses de 3 millicuries. La splénomégalie reste importante (ombilic). L'état général précaire est encore affaibli par une importante hémorragie intestinale en janvier 54.

Le malade est fébrile, se plaint de douleurs sternales et costales hautes. Petites adénopathies qui font suspecter l'évolution aiguë. Augmentation du taux des paramyloblastes sanguins.

On commence un traitement à la 6-MP le 3-2, 50 puis 100 mgr. La température qui avait semblé céder est toujours élevée, oscillante. L'état général médiocre et aucune amélioration dans la formule.

Le 20-2 : on remplace la 6-MP par le Myleran.

Le 3-3 : le malade quitte le service mourant.

# OBSERVATION XL

**Poussée myéloblastique d'une leucémie myéloïde. La cortisone, l'A.C.T.H. et la 6-MP sont inefficaces.**

J. G..., 47 ans. Pav. H bis.

Leucémie myéloïde découverte en décembre 52, traitée par radiothérapie splénique ; 8 séances en décembre 52, 6 séances en septembre 53 qui n'amènent aucun amélioration, 9 séances en novembre 53 ; en avril 54, deux doses de P32 de 5 millicuries.

Il entre dans le service en **mai 54**, fébrile, rate à deux travers de doigt, légère augmentation des G.B. avec proportion grandissante de paramyéloblastes.

A la **cortisone** (100 mgr.), puis **A.C.T.H.** (100 mgr.) on ajoute 2 comprimés de **6-MP** le **28-5**. La température est oscillante, l'état général affreux, les G.B. augmentent malgré la 6-MP et le malade est emmené dans sa famille le **3-6**.

# OBSERVATION XLI

**Evolution aiguë d'une leucémie myéloïde traitée pendant un an par Rx, et chez qui l'adjonction de 6-MP à un traitement cortisone-transfusions provoque une rémission complète d'un mois et demi.**

L. E..., 28 ans. Pav. H bis.

Entre dans le service en **août 1954**, avec le diagnostic de **leucémie myéloïde** découverte en juillet 1953 et traitée à ce moment par 10 séances de radiothérapie splénique qui amènent rapidement une chute des globules blancs, une diminution du volume splénique.

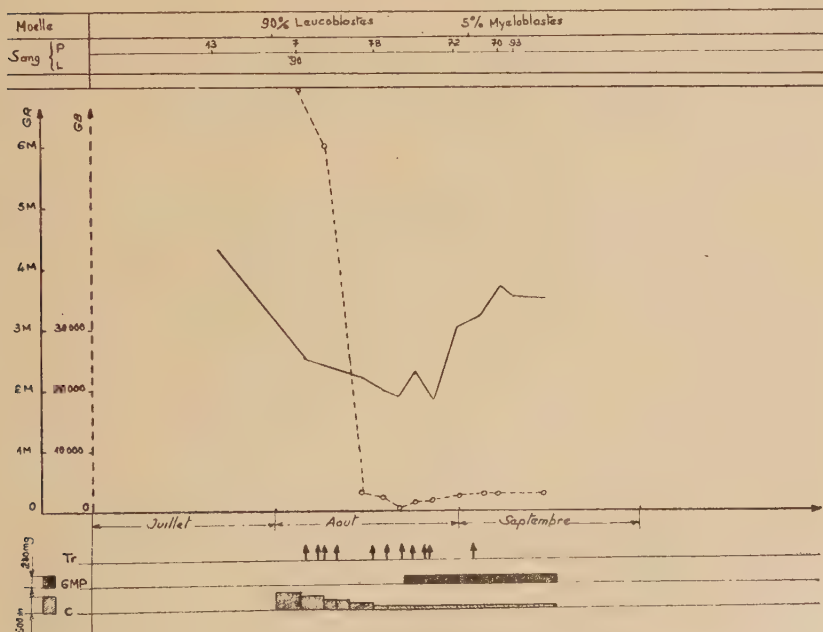
En **juillet 1954**, nouvelle rechute, rate de 3 travers de doigt, ganglions généralisés, foie hypertrophié, 287.000 G.B. dont 50 % de myéloblastes. Elle reçoit à Grenoble deux séances de Rx spléniques puis est envoyée dans le service où la numération et le myélogramme confirment l'évolution aiguë :

63.000 G.B., dont 81 % de leucoblastes.

Dans la moelle : 90 % de microhémocytoblastes.

La rate est alors à 3 travers de doigt.

Après un traitement de 8 jours avec 500 mgr. de cortisone par jour et 3 transfusions, rate et ganglions ont disparu, G.B. à 3.000, mais l'anémie est encore importante et l'état général mauvais.



**Le 20 août :**

2.310.000 G.R.

800 G.B. :

Poly. N. : 48.

Lympho. : 48.

Lymphobl. : 4.

On met la malade à **150 mgr. de 6-MP par jour**, tout en continuant cortisone (100 mgr.) et les transfusions.

**Le 6 septembre :**

3.730.000 G.R.

3.000 G.B. :

Poly. N. : 93.

Lympho. : 4.

M. mono. : 1.

G. mono. : 2.

Un myélogramme se révèle **subnormal : 5 % de myéloblastes**. Etat général bon, pas de température.

**Le 15-9 :** arrêt de la 6-MP. Ni rate ni ganglions.

**Le 15-10 :** mort rapide avec température, splénomégalie.

## OBSERVATION XLII

**Crise myéloblastique aiguë. Succès passager de la cortisone associée à la 6-MP. La rechute résiste à toute thérapeutique.**

E. A., 38 ans. Pav. H bis.

Présente une **leucémie myéloïde** découverte en **1952**, traitée par **radiothérapie** en **août 52, février 53, juin 53**, puis par l'**uréthane** en **novembre 53 et mars 54**.

Revient dans le service en **juillet 54** avec température oscillante. Rate à deux travers de main. Foie de trois travers de doigt. Un petit ganglion sus-claviculaire droit. Dans la moelle **85 % d'éléments leucoblastiques**.

Dans le sang :

3.350.000 G.R.

65.000 G.B., dont 87 % de paramyéloblastes.

**Le 12-7 :** sous l'influence de **7 jours de 6-MP** (150 mgr.) plus **cortisone** (200 mgr.) la rate a fortement diminué de volume : 3 travers de doigt. Plus de température.

2.440.000 G.R.

3.500 G.B., dont 24 % de paramyéloblastes et 19 % de poly.

**Le 20 juillet :**

1.600 G.B.

**Le 6 août :**

2.100 G.B.

**Le 12-8 :** rate à un travers de main. Foie de trois travers de doigt.

4.070.000 G.R.

6.200 G.B.

La cortisone, que le malade a continué chez lui, n'empêche pas une nouvelle poussée avec température. Gros râles bronchiques qui amènent le malade.

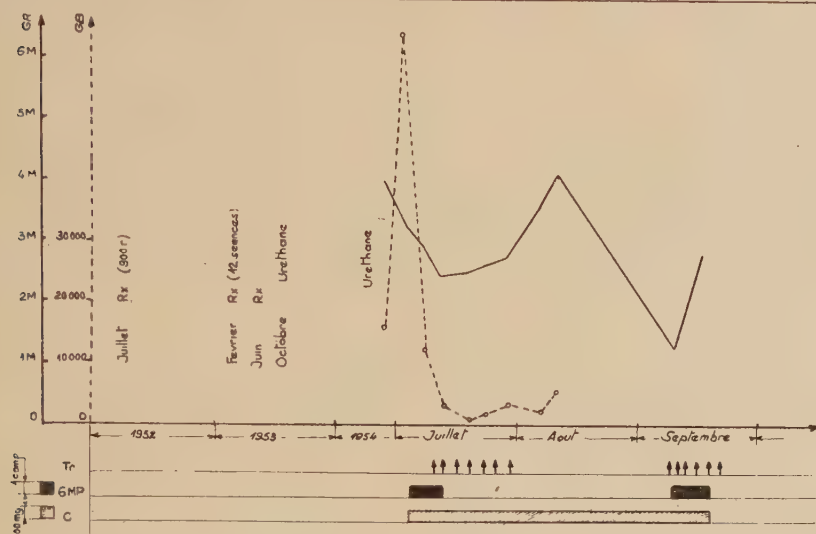
**Le 11 septembre 54 :**

1.200.000 G.R.

170.000 G.B., dont 96 % de leucoblastes.

On ajoute 150 mgr. de 6-MP à des transfusions qui sont impuissantes à juguler la poussée terminale.

|                                         |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Modelle                                 |    |    |    |    |    |    |
| Sang $\begin{cases} P \\ L \end{cases}$ | 8  | 19 | 30 | 40 | 26 | 4  |
|                                         | 87 | 24 | 48 | 28 | 38 | 96 |



## OBSERVATION XLIII

Poussée aiguë rapide chez une myéloïde. Tout traitement est inefficace : cortisone + sang irradié + 6-MP.

J. B..., 38 ans. Pav. H bis.

**Leucémie myéloïde découverte en mars-54** après un an d'asthénie, d'amaigrissement, de baisse de l'état général. Le malade est traité par la radiothérapie (18 séances) qui amène une diminution du volume splénique, un relèvement de l'état général.

**En août 54 :** nouvelle rechute. Nouveau traitement radiothérapique arrêté par l'apparition d'une anémie importante. Un traitement : transfusions plus B12 améliorent l'état général.

En janvier 55 : entre dans le service avec rate de 4 travers de doigt. Anémie à 1.800.000, 54 % de myéloblastes dans le sang.

Dans la moelle : 60 % de cellules jeunes.

Etat général précaire. Douleurs lombaires intenses résistant à tout calmant.

Il reçoit des transfusions + 200 mgr. de cortisone par jour.

Le 1<sup>er</sup> février: on ajoute 100 mgr. de 6-MP, on augmente la dose de cortisone (700 mgr.), et sang irradié qui n'empêchent pas l'issue fatale le 25 février.

### 3° Les myéloses aleucémiques.

#### OBSERVATION XLIV

**Myélose hyperplaquettaire. Succès de la 6-MP qui a provoqué une rémission d'au moins 3 mois.**

A.-M. M..., 70 ans. Pav. H bis.

Entrée le **10-11-1954**, pour épistaxis avec hypertension bien tolérée, chez qui on découvre une leucocytose à 48.000, une hyperplaquettose à 950.000, une grosse rate, ce qui permet de faire le diagnostic de **myélose hyperplaquettaire**.

Un étalement splénique se révèle constitué d'énormes amas de plaquettes, qui en contraste de phase sont grosses, anisocytaires, s'agglutinant avec une particulière rapidité.

De plus, le fer sérique est à 35 gammas.

On institue un traitement au Rimifon (5 comprimés par jour) qui n'amène aucune modification, puis on y associe la cortisone en janvier.

Après un essai de 15 jours, l'état général est bon, elle a engraisé, la rate est à un travers de doigt, mais les plaquettes sont à 1.600.000, les G.R. sont à 6.650.000. On essaie alors la **6-MP**, le **21-1**, après arrêt de la cortisone.

**Le 11 février :**

6.070.000 G.R.

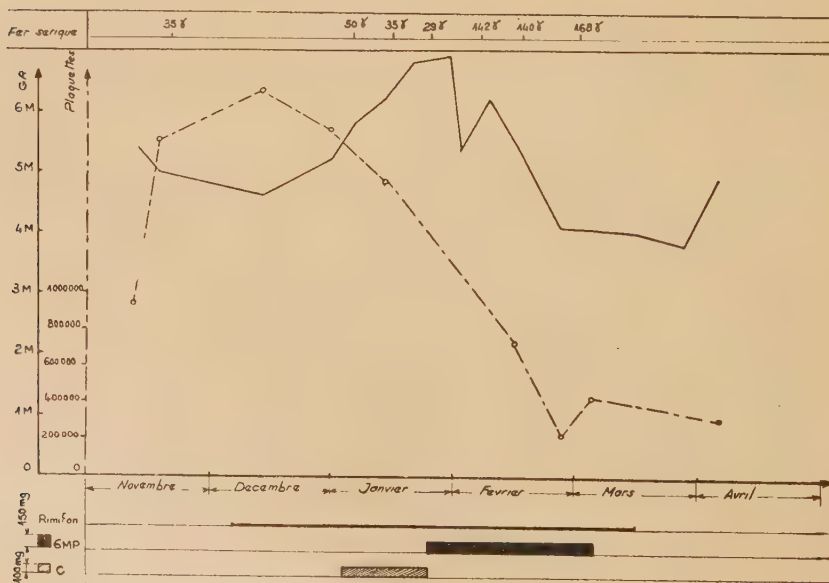
8.000 G.B.

**Le 17 février :**

5.040.000 G.R.

2.800 G.B.

Fer sérique à 142 gammas.



**Le 28 février :**

3.890.000 G.R.

2.000 G.B.

229.000 plaquettes.

Fer sérique à 140 gammas.

**Le 5 mars : arrêt de la 6-MP** après six semaines de traitement. La malade se sent mieux. La rate est juste perceptible.

**Dans le sang :**

3.800.000 G.R.

1.800 G.B.

418.000 plaquettes.

La ponction splénique montre de gros amas de plaquettes sans mégacaryocytes. Pas de réaction érythromyéloïde, le fond cellulaire est riche à prédominance lympho-réticulaire et plasmocytaire.

En contraste de phase : plaquettes normales, léger retard à l'étalement.

**Le 6-4**, les G.R. sont à 4.750.000, les G.B. à 3.000, et les plaquettes à 364.000. L'amélioration se maintient. La malade rentre chez elle sans traitement.

OBSERVATION XLIV bis

**Myélose traitée avec succès pendant 9 ans. La poussée aiguë résiste à la cortisone et à la 6-MP.**

M. R. B..., 36 ans. Pav. H bis.

Myélose aleucémique hyperplaquettaire traitée depuis 1947, successivement par de la radiothérapie splénique de 1947 à 1951, puis du radiophosphore : 7 doses de 5 millicuries de 1951 à janvier 1955.

Elle revient dans le service en **mars 1955** avec une rate dure dépassant l'ombilic, une anémie à 2.300.000 et dans la formule 17 % d'éléments paramyéloblastiques.

Du **14 au 31 mars**, essai de 6-MP mais la malade est dysphagique et le prend très irrégulièrement. Le 20, on ajoute de la cortisone intra-musculaire, 200 puis 400 mgr. L'état général reste précaire mais il semble que depuis cette date, la rate ait légèrement diminué de volume.

On essaie deux séances de radiothérapie splénique mal supportées, le 4 avril. La cachexie est rapide, le taux des myéloblastes augmentent (60 %). Malgré les perfusions, l'hypoprotéinémie est extrême. Essai tardif, la veille du décès, le 20 avril, de cortisone à 1 gr.

**B. — Les leucémies lymphoïdes.**

OBSERVATION XLV

**Lymphose. Cortisone sans résultat. Rx et 6-MP provoquent une légère amélioration.**

E. R..., 53 ans. Pav. H bis.

Des adénopathies importantes font porter le diagnostic de **leucémie lymphoïde** en **novembre 53**. Ni foie, ni rate.

Un traitement à la cortisone (un mois à 50 mgr.) est sans résultat, ni sur les adénopathies, ni sur la formule.

**Le 19-10-54 :** il revient avec une dyspnée importante, des adénopathies généralisées, un météorisme abdominal important, sans ascite mais avec une rate de deux bons travers de doigt, un foie difficile à délimiter (4 travers de doigt).

1.920.000 G.R.

405.000 G.B., dont 90 % de leucocytes.

Dans la **moelle** : pauvreté avec lympho. adultes.

On conseille : **radiothérapie** plus **transfusion**.

Le 30-11 : **essai de 6-MP** : 150 mgr., qui, après 10 jours de traitement permet de noter une diminution spectaculaire des adénopathies cervicales et axillaires (de moitié). Mais rien dans les territoires inguinaux — ventre de plus en plus tendu — il est difficile d'apprécier le volume exact du foie et de la rate. En outre, baisse des G.B. de 253.000 à 132.000.

Le malade part avec de la 6-MP, mais ne donne jamais de ses nouvelles.

## C. — Autres hémopathies.

### OBSERVATION XLVI

**Myélome traité par caryolysine, uréthane et 6-MP à dose faible : inefficacité. Evolution de 3 mois.**

E. J..., 66 ans. Pav. H bis.

Envoyé dans le service en **novembre 53** après un séjour à la Clinique mutualiste. Malade en assez bon état général présentant des douleurs thoraciques avec fractures de côtes spontanées (découverte radiologique). A la radio également : décalcification osseuse et tassement cunéiforme d'une vertèbre. Protéïnémie à 105 % et hyperglobulinémie. Enfin, myélogramme avec érythroblastose à 41 % et plasmocytose à 10 %. On porte le **diagnostic de myélome**.

Une cure de **caryolysine** (30 mgr.) nettoie les douleurs et améliore l'état fonctionnel, du 5 au 14 décembre.

A partir du 23-12 : **uréthane** (1 gr. par jour) jusqu'au 23 janvier où le malade est mis à l'comprimé de **6-MP**. Les douleurs semblent, au dire du malade, moins importantes, mais l'état général est médiocre et l'exitus se produit le 6-2.

### OBSERVATION XLVII

**Leucose sénile avec masse ganglionnaire médiastinale. Evolution rapide : 35 jours, malgré 6-MP, cortisone et caryolysine.**

B. B... 73 ans. Pav. H bis.

Entre le 28-1-54 avec masses médiastinales importantes. L'examen révèle l'existence d'un très gros foie douloureux (2 travers de doigt), une grosse rate et des adénopathies axillaires et inguinales importantes. On porte le diagnostic de **leucosarcomatose**.

Dans le sang :

2.900.000 G.R.

200.000 G.B. et

Parahémocytoblastes : 65 %.

Paramyéloblastes : 30 %.

Dans la moelle :

Leucoblastes parahémocytoblastiques : 100 %.

Le malade reçoit : une transfusion, 100 mgr. de **cortisone**, 150 mgr. de **6-MP** par jour qui n'amènent aucun résultat.

Le 23-2 : **essai de caryolysine** (24 mgr.), bien supportée mais sans résultat également.

Le 28-2 : exitus.

OBSERVATION XLVIII

**Hodgkin à forme pulmonaire. 6-MP à la période terminale : échec. Evolution de 3 ans et 6 mois.**

R. N..., 30 ans. Pav. H bis.

Maladie de Paltauf-Sternberg débutant par des adénopathies en mai 1951, diagnostiquée en novembre 1951 et traitée par radiothérapie : première série en novembre, puis au printemps 1952.

En **février 1953** : toux, dyspnée, ganglions. On fait une cure de caryolysine (38 mgr.) associée à la radiothérapie sternale, puis de la cortisone.

En **août 1953**, le malade revient avec une dyspnée intense : cure de caryolysine + radiothérapie, sur le médiastin + 32 mgr. de caryolysine.

En **décembre 1953**, accentuation de la dyspnée : au traitement antérieur on associe la cortisone.

En **janvier 1954** : actinomycine 9.400 gammas."

En **mars**, nouvelle cure de caryolysine entre laquelle on intercale quelques séances de radiothérapie médiastinale.

En **octobre 1954**, essai de triéthylène (10 mgr.) + radiothérapie.

Le **2 novembre**, cure de cortisone, on y associe le 23 la 6-MP deux comprimés par jour pendant 6 jours. La thérapeutique est arrêtée par la mort du malade.

D. — Néoplasies diverses.

OBSERVATION XLIX

**Néobronchique. La 6-MP donnée à la période ultime n'apporte aucun amélioration.**

F. F..., 55 ans. Pav. H bis.

**Néobronchique : épithélioma à grandes cellules** diagnostiqué en juin 54 traité par radiothérapie. Le malade entre dans le service pour un traitement à la caryolysine en juillet 54. On lui fait une première cure le 14 juillet, puis une nouvelle série le 6 août avec, en plus, A.C.T.H. On arrête l'A.C.T.H. et on reprend la caryolysine le 2-9 (32 mgr.) plus trois semaines de cortisone, puis oxyferriscorbone du 5 au 25 octobre et actinomycine pendant la même période. On reprend l'oxyferriscorbone en novembre avec de la colchicine. On y adjoint A.C.T.H., 6-MP à partir du 6 décembre. Ceci n'empêche pas la cachexie terminale et la mort le 3-1-55.

OBSERVATION L

**Lymphosarcome traité par caryolysine et radiothérapie. Echec de la 6-MP. Evolution : 2 mois  $\frac{1}{2}$ .**

H. P..., 38 ans. Pav. H bis.

Entré dans le service pour adénopathies multiples, dyspnée et abdomen distendu. La ponction ganglionnaire permet le diagnostic de lymphosarcome.

Le 26-10, traitement par caryolysine.

En décembre, il est mis à la **cortisone** plus **radiothérapie**, mais épanchement pleural et ascite qui font interrompre le traitement et mettre le malade à la **6-MP** le 20-12 (150 mgr.).

L'état général continue à baisser et une nouvelle série de **caryolysine** est impuissante à ajourner l'issue fatale dans un état dyspnéique progressif.

Le 20 décembre :

4.500.000 G.R.

4.800 G.B.

Le 27 décembre :

4.370.000 G.R.

6.200 G.B.

#### OBSERVATION Li

Néoplasme du poumon probable. Echec de toutes les thérapeutiques : **caryolysine**, **6-MP**.

R. B..., 35 ans. Pav. H bis.

Malade avec polyadénopathies dont la biopsie avait répondu **métastase d'un épithélioma glandulaire**, entré dans le service pour traitement à la **caryolysine** qui ne l'améliore pas.

Le 29-11 : essai de **6-MP** (3 jours). Le malade part chez lui et revient mourant le 22-12-54.

---

## CHAPITRE VIII

---

### PERSPECTIVES D'AVENIR DES ANTIMÉTABOLITES

---

La 6-MP ne paraît pas être encore la panacée idéale qu'attendent tous les hématologistes. Elle a cependant sa place à côté de la cortisone et des transfusions dans le traitement des hémopathies malignes, et son administration précoce (à la phase préleucémique) en augmenterait, pour Block, l'efficacité.

— **D'autres antimétabolites sont synthétisés**, testés et on espère qu'un jour de ces recherches naîtra la possibilité de guérison. L'extension à la thérapeutique de ces composés se trouve conditionnée par différentes exigences :

**1° Atténuer leurs effets toxiques sur l'hôte tout en préservant leur efficacité.**

Quelques succès ont été obtenus dans les leucémies expérimentales en utilisant l'acide folique ou le citrovorunfacteur conjointement avec l'aminoptérine pour en diminuer les effets toxiques, tout en maintenant et même en augmentant l'efficacité de cet antimétabolite. On atténue de même la pancytopénie provoquée par la 6-MP en lui ajoutant des nucléotides ou des nucléosides d'adénine. Pour Danielli, il est possible de réduire la toxicité en faisant des composés inertes ou en augmentant leur diffusion.

**2° Essayer de limiter l'action de l'antimétabolite à des lésions spécifiques sur l'élément anarchique.**

Il y a peut-être intérêt à associer pour cela différents corps à action spécifique : 6-MP et aminoptérine par exemple, ce qui

permettrait d'obtenir une inhibition plus complète et plus stable. Ainsi l'association de plusieurs antibiotiques diminue les chances de résistance.

— Il existe certains **corps, non actifs par eux-mêmes**, mais qui, en conjonction avec un autre antimétabolite acquièrent des propriétés inhibitrices. Par exemple, la **DL-éthionine** antagoniste de la méthionine, associée avec l'aminoptérine inhibe la **leucémie L4946** chez la **souris AKR**. Il sera intéressant de rechercher d'autres analogues des métabolites essentiels. De préciser aussi la place de l'**Azathymine** et de l'**Azasérine** qui peuvent renforcer l'action de la 6-MP.

— Enfin, ces recherches d'antimétabolites ont un autre intérêt : elles nous font pénétrer et approfondir le mécanisme chimique de la division cellulaire. Peut-être un jour pourrons-nous ainsi connaître la cause de ce trouble qui fait d'une cellule sanguine normale un élément anarchique : un grand pas sera fait alors dans la lutte contre cette maladie invaincue.

— Notre but, actuellement est plus humble : prolonger dans toute la mesure du possible l'évolution de la maladie, en atténuer et même en effacer les conséquences, ne pas ajouter aux souffrances du malade par la médication, enfin lui redonner l'apparence d'une bonne santé qui lui permette de mener une vie normale et de garder au fond de lui espoir en l'avenir.

---

## CONCLUSIONS

---

I. — Cette étude, entreprise dans le service de M. le Professeur Croizat, a pour objet l'évaluation thérapeutique d'un nouvel antimétabolite, la 6-Mercaptopurine d'après 53 observations d'hémopathies malignes.

II. — La 6-MP est un antipurine, analogue structural de l'adénine et de l'hypoxanthine, agissant donc sur la synthèse des acides nucléiques. Son action sur le *Lactobacillus casei*, sur le sarcome 180, et sur les leucémies expérimentales l'ont fait essayer en thérapeutique humaine comme traitement antileucoblastique.

III. — C'est un produit facile à prendre, en général bien toléré. Des cures de sept semaines n'ont pas amené d'hypoplasie médullaire, mais coïncidant parfois avec l'administration du produit nous avons noté des phénomènes infectieux et hémorragiques assez importants qui sont, il est vrai, des symptômes banaux dans les leucoses aiguës.

IV. — Nous l'avons expérimenté avec des modalités diverses sur 37 leucoses aiguës (14 enfants et 23 adultes), parfois seule (ou associée à des traitements symptomatiques : antibiotiques, transfusions), le plus souvent associé à la cortisone.

Nos résultats restent en accord avec ceux de la plupart des auteurs (Burchenal, Jean Bernard) : la 6-MP est capable de provoquer des rémissions. Sur les 14 enfants : 2 rémissions complètes, une rémission bonne, deux rémissions incomplètes, trois améliorations et sept échecs. Chez les adultes : une rémission complète, trois rémissions incomplètes, sept améliorations hématologiques.

Ces rémissions ne sont jamais longues (un à deux mois), elles sont suivies de résistance. L'action leucolytique de la 6-MP est la plus rapide, puis, en même temps que la disparition des leucoblastes dans le sang périphérique, nous assistons à une diminution des signes physiques ; la normalisation complète de la formule nécessite un traitement d'au moins trois semaines.

L'adjonction de 6-MP après un traitement cortisoné a souvent l'avantage de compléter la rémission hématologique, la cortisone continuant à apporter son action tonique et régulatrice, mais l'association ne semble pas augmenter la durée des rémissions.

V. — Nos essais se sont étendus à quelques leucémies chroniques : chez deux myéloïdes le traitement a été trop court pour pouvoir préciser avec certitude son action. Une lymphoïde a bénéficié d'une légère diminution de ses adénomégalies. Il nous faut signaler sur 5 cas de poussée myéloblastique aiguë, deux rémissions (une complète, une incomplète), obtenues avec l'association 6-MP + cortisone, et enfin après un mois de traitement la rémission complète d'une myélose hyperplaquettaire taire.

Notre expérimentation dans d'autres néoplasies s'est montrée infructueuse.

Le Doyen,  
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,  
P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :  
Lyon, le 26 Mai 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,  
André ALLIX.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ANDRE (R.). — Indications et résultats de l'exsanguino-transfusion. *Thérapie*, **2**, 58, 1950.
- ANDRE (R.), DREYFUS (B.). — Influence de la cortisone sur 10 leucémies de l'adulte. *Le Sang*, **33**, 249, 1952.
- BACQ (Z.), BERNARD (J.), RAMIOUL (H.) et DELTOUR (G.). — La mercapto-éthylamine dans le traitement des leucémies chroniques. *Bull. Acad. Roy. Belgique*, **17**, 460-82, 1952.
- BACQ (Z.) et HERVE (A.). — Protection chimique contre le rayonnement X. *Bull. Acad. Roy. Belgique*, **17**, 43-58, 1952.
- BALIS (M.E.), LEVIN (D.H.), BROWN (G.B.), ELION (G.B.), VANDERWERFF (H.) and HITCHINGS (G.H.). — *J. Biol. Chem.*, **196**, 729, 1952.
- BALIS (M.E.), MARRIAN (D.H.) and BROWN (G.B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3.319-20, 1951.
- BAR NARD (R.D.). — Massive plasma transfusion and the pathodynamics of acute leukemia. *Med. Rec.*, **160**, 610-12, oct. 1947.
- BEIL (R.E.) et THOMSON (R.K.). — Treatment of leukemia with cortisone. *Canad. Med. Ass. J.*, **64**, n° 1, 43-47, 1951.
- BENDICH (A.) and BROWN (G.B.). — *J. Biol. Chem.*, **176**, 1471, 1948.
- BENNETT (L.I.), SKIPPER (A.E.), MITCHELL (J.H.) and SUGURIA (K.). — *Cancer Res.*, **10**, 644-46, 1950.
- BERNARD (J.). — Les essais de traitement des leucoses aiguës. *Sem. des Hôp.*, **26**, 2 sept. 1950.
- Traitement actuel de la leucose aiguë. *Ac. Méd. Rec.*, 1952.
  - La 6-mercaptopurine. *Le Sang*, **8**, 840, 1954.
  - Le traitement des leucoses aiguës par A.C.T.H. et cortisone. *Bull. Méd.*, **11**, 261-64, 1952.
  - Leucémie aiguë: essai de traitement par les injections intra-médullaires de colchicine. *Le Sang*, **13**, 434, 1939.
- BERNARD (J.) et BESSIS (M.). — Leucémies et glandes endocrines. *Le Sang*, **23**, 205-33, 1952.
- Réflexions sur le traitement des leucoses aiguës par exsanguino-transfusion. *Le Sang*, **19**, 45-50, 1948.
- BERNARD (J.) et DELTOUR (G.). — Les nouveaux traitements des leucoses. *Sem. Hôp. Paris*, **29**, 3430-37, 1952.
- BERNARD (J.), DELTOUR (G.), VELEZ (E.) et CHRISTOL (D.). — Effet du thiouracile dans quelques cas de leucémies. *Le Sang*, **23**, 629-53, 1952.
- BERNARD (J.) et MATHE (G.). — Etudes des leucoses aiguës de l'enfance traitée par l'association antifoliques-cortisone. *Le Sang*, **23**, 12-27, 1952.
- BERNARD (J.) et SELIGMANN (M.). — Etude de 61 leucoses traitées par la 6-MP. Société française d'hématologie, du 20 mai 1954, dans *Presse Méd.*, **62**, n° 62, 1101, 24 juill. 1954.
- BESSIS (M.). — A propos des images de virus observées dans les leucémies humaines. *Le Sang*, **21**, 518-21, 1950.
- BESSIS (M.) et DAUSSET (S.). — Etudes critiques des rémissions au cours des leucémies aiguës traitées par exsanguino-transfusion. *Rev. Hémat.*, **5**, 188-226, 1950.
- BIEBER (S.), NIGRELLI (R.F.) and HITCHINGS (G.H.). — Effects of purine and pyrimidine analogues on development of *Rana Pipiens*. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, **79**, 430-32, 1952.
- BIESELE (J.J.), BERGER (R.E.), WILSON (A.Y.), HITCHINGS (G.H.) and ELION (G.B.). — Studies on 2,6-diaminopurine and related substance in culture of embryonic and sarcomatous rodent tissues. *Cancer*, **4**, 186-97, 1951.

- BIESELE (J.J.), BERGER (R.E.) and CLARK (D.A.). — *Cancer Res.*, **12**, 399, 1952.
- BINET (L.), BERNARD (J.), WELLERS (G.) et MATHE (G.). — La glutathionémie au cours des leucoses aiguës. *Presse Méd.*, **60**, 961-64, 25 juin 1952.
- BROWN (G.B.). — Nucleic acids, purines and pyrimidines. *Annual Rev. Chem.*, **22**, 141, 1953.
- *Fed. Proc.*, **9**, 517-23, 1950.
- BUCKLEY (S.M.), STOCK (C.C.), CROSSLEY (M.L.) and RHOADS (C.P.). — Inhibition of the Crocker Mouse Sarcoma 180 by certain ethylemini derivatives and related compounds. *Cancer*, **5**, 144-52, 1952.
- BURCHENAL (J.H.). — Clinical managements of the leukemias. *Cancer Res.*, **14**, 615-24, 1954.
- BURCHENAL (J.H.), KARNOFSKY (D.A.), MURPHY (L.), ELLISON (R.R.), RHOADS (C.P.). — Effects of 6-Mercaptopurine in man. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **1**, 7, 1953.
- BURCHENAL (J.H.), MURPHY (M.L.), ELLISON (R.R.), SYKES (M.P.), TAN (T.C.), LEONE (I.A.), KARNOFSKY (D.A.), CRAVER (L.F.), DARGEON (H.W.) and RHOADS (C.P.). — Clinical evaluation of a new antemetabolite 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*, **8**, 965-99, 1953.
- BURCHENAL (J.H.), BENDICH (A.L.), BROWN (G.B.), ELION (G.B.), HITCHINGS (G.H.), RHOADS (C.P.) and STOCK (C.C.). — Preliminary studies on the effects of 2,6-diaminopurine on transplanted mouse leukemia. *Cancer*, **2**, 119-20, 1949.
- BURCHENAL (J.H.), WARING (G.B.), ELLISON (R.R.) and REILLY (H.C.). — A simple method for determination of levels of Amethopterin in blood and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **78**, 603-06, 1951.
- CARTWRIGHT (G.E.), PAIMER (J.G.), HITCHINGS (F.H.), ELION (G.B.), GÜNN (F.D.) and WINTROBE (M.M.). — Studies of the effect of 2,6-diaminopurine on the blood and bone marrow of swine. *J. Lab. et Clin. Med.*, **35**, 518-27, 1950.
- CATTAN (R.), BESSIS (M.) et ELY (Z.). — Sur un cas de leucose aiguë traité pendant 18 mois notamment par 19 exsanguino-transfusions et 170 transfusions. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **65**, 25, 1109-1121, 1949.
- CHEYMON (J.) et LEROUX (M.). — Effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur l'hémostase aux doses thérapeutiques. *Revue d'Hématologie*, **1**, n° 9, 1954.
- CHESTER STOCK et Coll. — Colloque de Lyon sur les antivitamines. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, n° **30**, 730-770, 1948.
- CIFARELLI (E.). — *Leucemic nell'infanzia*. Edit. Medicina Italiana, Milan, 1950.
- CLARKE (D.A.), PHILIPS (F.S.), STERNBERG (S.S.), STOCK (C.C.) and ELION (G.B.). — *Proceeding Am. Assoc. Cancer Res.*, **1**, 9, 1953.
- CLARKE (D.A.), PHILIPS (F.S.), STERNBERG (S.S.), STOCK (C.C.), ELION (G.B.) and HITCHINGS (G.H.). — 6-Mercaptopurine: Effects in mouse sarcoma 180, and in normal animals. *Cancer Res.*, **13**, 593, 1953.
- CLARKE (D.E.), DAVOLL (J.), PHILIPS (F.S.) and BROWN (G.B.). — *Journ. Pharmacol. exper. Therap.*, **106**, 291, 1952.
- CLARKE (D.A.), PHILIPS (F.S.), STOCK (C.C.), ELION (G.B.) et HITCHINGS (G.H.). — Combined chemotherapy of mouse sarcoma 180: Asaserine + 6-MP. *Proc. Amer. Chem. Soc.*, 125<sup>me</sup> Meeting, Kansas City, 1954.
- CORNHAN (I.), SKIPPER (H.E.) and MITCHELL (J.H.). — *Cancer Res.*, **11**, 195-199, 1951.
- CRAVER (L.F.). — Treatment of chronic form of malignant lymphomas and leukemia. *Med. Clin. N. Amer.*, **33**, 527-540, mars 1944.
- CROIZAT (P.). — Traitement des leucémies aiguës. *Rev. Lyonnaise de Médecine*, n° **3**, 501-505, 30 juin 1954.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), VIALLET et MOREL. — Action remarquable des perfusions sanguines dans un cas de cryptoleucémie aiguë. Normalisation passagère de la moelle et du sang. *Le Sang*, n° **8**, 474, 1947.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.), PAPILLON, PINEY et BUSSY. — Essai de traitement des leucoses aiguës par réinjection au malade de son propre sang irradié par rayons X. *Le Sang*, **23**, 537-539, 1952.
- DAMESHEK (W.), BLOOM (M.L.), WEISFUSE (L.), FREEDMAN (M.H.) and LAYRISSE (M.). — *Chemotherapy of leukemia and leucosarcome*. I vol., 54 p. Grne et Stetton, édit., New-York, 1950.

- DAMESHEK (W.). — The use of folic acid antagonist in the treatment of acute and subacute leukemia. *Blood*, **4**, 168-172, 1949.
- A.C.T.H. and its hematologic impact. *Blood*, **5**, 779-790, août 1950.
- DANIEL (L.J.), NORRIS (L.C.), SCOTT (M.L.) and HEUSER (G.F.). — *J. Biol. Chem.*, **169**, 689, 1947.
- DEBRE (R.), BERNARD (J.) et BUHOT (S.). — Leucose aiguë familiale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux Paris*, **67**, 5 et 6, 183-194, 1951.
- DECOURT (J.), ANDRE (R.), GUILLEMIN (J.). — Anémie grave fébrile avec aspect de leucose aiguë traitée par la pénicilline associée à des transfusions répétées. Guérison apparente depuis 20 mois. *Presse Méd.*, **56**, 33, 378, 1947.
- DECOURT (J.), ANDRE (R.), GUILLEMIN (J.) et BERTHET (G.). — Rechute et évolution fatale d'une leucémie aiguë après une rémission complète de 3 ans et 7 mois. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **66**, 1 et 2, 44 à 50, 1950.
- DELTOUR (G.). — Nouvelles chimiothérapies des hémopathies malignes. *Acquisition. Méd. Rec.*, 1953.
- DREYFUS (B.). — Les rémissions de la leucose aiguë. *Rev. Hémat.*, n° 3, 29-47, 1948.
- Destin des granulocytes transfusés. *Rev. Le Sang*, **19**, 570-574, 1948.
- DUBOIS-FERRIERE (H.). — Leucémie aiguë et antagoniste de l'acide folique. *Le Sang*, **21**, 372-75, 1950.
- Un nouvel agent antileucémique : la 6-Mercaptopurine. *Méd. et Hyg. Genève*, **12**, 26, 1954.
- Cortisone et 6-Mercaptopurine dans les leucémies aiguës. *Méd. et Hyg. Genève*, **12**, 186, 1954.
- Orientation actuelle de la thérapeutique des leucémies. *Acta Helvet.*, 1953.
- DUSTIN (P.). — The action of mitotic poisons on normal and pathological blood-cell formation. *Le Sang*, **21**, 372-75, 1950.
- ELION (G.B.), BURGI (E.) and HITCHINGS (G.H.). — Studies on condensed pyrimidine system. The synthesis of some 6-substituted purines. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 411-414, 1952.
- ELION (G.B.) and HITCHINGS (G.H.). — Antagonists of nucleic acid derivative. Reversal studies with 2-aminopurine and 2-6-aminopurine. *J. Biol. Chem.*, **187**, 511-22, 1950.
- *J. Biol. Chem.*, **185**, 651-655, 1950.
- *J. Biol. Chem.*, **188**, 611-21, 1951.
- ELION (G.B.), HITCHINGS (G.H.), STOKE (C.C.), SUGIURA (K.) and BUCKLEY (J.M.). — *Cancer Res.*, **12**, 259, 1952.
- ELION (G.B.), SINGER (S.). — Purine metabolism of 6-Mercaptopurine-Resistant strain of *lactobacillus casei*. *Fed. Cros.*, **12**, 200, 1953. - *J. Biol. Chem.*, **204**, 35, 1953.
- ELION (G.B.), HITCHINGS (G.H.). — The mechanism of action of 6-Mercaptopurine as revealed by microbiological studies. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **1**, 13, 1953.
- ELION (G.B.), HITCHINGS (G.H.) and VANDERWERFF (H.). — Antagonist of acid derivatives. *Purines. J. Biol. Chem.*, **192**, 505-518, 1951.
- ENGELBRETH-HOLM (J.). — The effects of derivatives of folic acid on some tumors in mice and chicken. *Acta Haematologica*, **118**, 1950.
- FALCO (E.A.), GOODWIN (R.G.), HITCHINGS (G.H.), ROLLO (I.M.), RUSSELL (P.B.). — 2,4-diaminopyridines: A new series of antimalarials. *British J. Pharmac. Chemother.*, **6**, 185, 1951.
- FARBER (J.). — Some observations of the effect of folic acid antagonist on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood*, **4**, 1949, 160-168.
- FARBER (J.), DOWNING (V.), KENNEDY (H.), SCHWOCHMAN (H.) et TOCH (R.). — ACTH et cortisone in the treatment of leukemia and allied disorder in childhood. *Blood*, **5**, 787, 1950.
- FILDES. — *Lancet*, **1**, 955, 1940.
- FORKNER (C.E.) and SCOTT (T.F.M.). — Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. *J. Am. Med. Assoc.*, **97**, 3-5, 1951.
- FURST (S.S.) and BROWN (G.B.). — *J. Biol. Chem.*, **191**, 239-247, 1951.
- GAUTHERET (R.). — *Endeavour*, n° 9, 21, 1950.
- GAINES (D.S.) and BROQUIST (H.P.). — *Fed. Proc.*, **10**, 186, 1951.
- GELLHORN (A.). — Laboratory and clinical studies on 8-azaguanine. *Cancer*, **10**, 170, 1950.

- GELLHORN, HIRSCHBERG et KILLS. — J. Nat. Cancer Inst., **14**, 935-39, 1954.
- GOLDIN (A.), GREENSPAN (E.M.) and SCHOENBACH (E.B.). — Studies on the mechanism of action of chemotherapeutic agents in cancer. J. Nat. Cancer Inst., **11**, 3, 9-338, 1950.
- GOUITAS (A.), TSEVRENIS (H.), ROMBOS (K.) et FESSAS (F.). — Aminoptérine sur les leucémies aiguës. Le Sang, **23**, 596-605, 1952.
- GREENBERG (G.R.). — Fed. Proc., **9**, 179, 1950.
- GUBNER-RICHARD (M.B.). — Therapeutic suppression of tissue reactivity. Comparison of the effects of cortisone and aminopterin. Am. Journ. Med. Soc., **169**, 947, 1951.
- GUNZ (F.W.). — The effects of aminopterin on human leucocytes in vitro. Blood., **5**, 161-167, 1950.
- HADDOW (A.) and SEXTON (W.). — Nature, **157**, 500-503, 1946.
- HAMILTON (L.), PHILIPS (F.S.), CLARK (D.A.), STERNBERG (S.S.) and HITCHINGS (G.H.). — Haematological effects of certain 2-6-diaminopyridine antagonist of folic acid. Fed. Proc., **11**, 225, 1952.
- HAUSMANN (K.). — Über die grenzen der behandlung von hamoblastosen mit cystostatischen substanzen. Le Sang, **21**, 365-68, 1950.
- HERTZ (R.) and TULLNER (W.). — Inhibition of oestrogen induced growth in the genital tract of the female chick by prin antagonist reverseal by adenine. Sc., **109**, 539, 1949.
- HIGGINGS (G.M.) et WOODS (K.A.). — The influence of the adrenal glands on some of the changes induced in the animal organism by the folic acid analogues: aminopterin. Proc. State. Meet. Mayo-Clin., **24**, 533-537, 1949.
- HIGGINGS (G.M.). — The effect of folic acid on the toxicity of its analogue 4-aminopterol-glutamic acid. Blood, **4**, 1142-1156, 1949.
- HIRSCHBERG (E.), KREAM (J.) and GELLHORN (A.). — Cancer Res., **12**, 524, 1952.
- HITCHINGS (G.H.) and ELION (G.B.). — Annals of the New-York Acad. Sciences, **60**, 195-199, déc. 1954.
- HITCHINGS (G.H.), ELION (G.B.), FALCO (E.A.), RUSSEL (P.B.) and VANDERWERFF (H.). — Studies on analogs of purines and pyrimidines. Ann. of the New-York Academic of Sciences, **52**, 1318-35, 1950.
- HITCHINGS (G.H.), ELION (G.B.), FALCO (E.A.) et Coll. — Antagonists of nucleic acid derivative. Lactobacillus casei model. J. Biol. Chem., **183**, 1, 1950.
- HITCHINGS (G.H.), FALCO (E.A.), SHERWOOD (M.B.). — The effects of pyrimidine on the growth of lactobacillus casei. Sc., **102**, 251, 1955.
- HITCHINGS (G.H.), ELION (G.B.), BIEBERS (S.). — Distribution and incorporation of radioactive 6-aminopurine in the tissues of mouse. Feder. Proc., **13**, 230, 1954.
- HUGUENIN (R.) et BOURDIN (J.). — La médication chimique en clinique carcinologique. Thérapie, **4**, 163, 1950.
- ISRAELS (N.C.G.). — The chemotherapy leukemia and the reticuloses. Manchester Univ. Med. Sch. Gaz., **33**, 170, 1954.
- JACOBSON (W.) and WEBB (M.). — Rôle des nucléo-protéines par la division cellulaire. Endeavour, **11**, 200, 1952.
- JIMENEZ de ASUA (F.), BUTREREZ (E.J.) y PENALVER (J.). — El tratamiento de las leucemias blasticas con 6-Mercaptopurina. Revista Soc. Arg. de Hematologia y hemoterapia, **4**, 1-11, août 1953.
- KENSLE (Ch.J.) and PETERMANN (M.L.). — Ann. rev. of biochemistry, **22**, 351, 1953.
- KIDDER (G.M.) and DEWEY (V.C.). — The biological activity of substituted purines. J. Biol. Chem., **179**, 181-87, 1949.
- KIDDER (G.M.), DEWEY (V.C.), PARKS (R.E.) and WOODSIDE (G.L.). — Purine metabolism in tetrahymena and its selection to malignant cells in mice. Science, **109**, 511-14, 1949.
- Cancer Res., **11**, 204-11, 1951.
- KINGSLEY-PILLERS (E.M.), BURCHENAL (J.H.), ELIEL (L.P.) and PEARSON (O.H.). — Resistance to corticotropin, cortisone, and folic acid antagonists in leukemia. J. Amer. Med. Assoc., **148**, 987-99, 1952.
- LAW (L.W.). — Recent advances in experimental leukemia research. Cancer Res., **14**, 695, nov. 1954.
- LAW (L.W.), TAORMINA (V.) and BOYLE (P.J.). — Response of acute lymphocytic leukemias to the purine antagonist, 6-MP. Ann. N. Y. Acad. Sciences (in press).

- MALLERME (J.). — Aminoptérine comme traitement de la leucose maligne et son antidote l'acide folinique. *Le Sang*, **23**, 605-06, 1952.
- MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.), THOMAS et CAMUS. — Nos résultats actuels du traitement des hémopathies malignes par A.C.T.H. et cortisone. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **67**, 1237-52, 1951.
- MARINONE (G.). — La chimiothérapie des hémopathies malignes à l'aide des substances mito-inhibitrices. *Rev. d'Hemat.*, **8**, n° 4, 1953.
- MENTZER (C.), MEUNIER (P.). — Comment appliquer la notion d'analogie structurale au problème des cancers. *Thérapie*, **5**, 192-98, 1950.
- MESSERSCHMIDT (J.). — Les antagonistes de l'acide folique. *Rev. d'Hemat.*, **4**, 194, 1949.
- MITCHELL (J.H.), SKIPPER (A.E.) and BENNETT (L.L.). — *Cancer Res.*, **10**, 647-49, 1950.
- NATTHEWS (R.E.F.). — Effects of purines on the multiplication of plant viruses. *Nature*, **169**, 500-01, 1952.
- PEARSON (O.H.), ELIEL (L.P.) and TALBOT (T.R.). — The use of ACTH in acute leukemia in childhood. *Proc. Clin. ACTH Conf.*, **1**, 328-30, 1949.
- PHILIPS (F.S.), STERNBERG (S.S.), CLARKE (D.A.) and HITCHINGS (G.H.). — Effects of 6-mercaptopurine in mammals. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **1**, 42, 1953.
- PINEY (A.). — Exsanguino-transfusion in acute leukemia. *The Lancet*, **255**, 6523, 1949.
- ROBERT (J.). — Le traitement des leucoses aiguës en particulier par l'exsanguino-transfusion. Thèse de Lyon, 1948.
- ROBLIN (R.O.), LAMPEN (J.O.), ENGLISH (J.P.), COLE (R.P.) and VAUGAN (J.R.). — Studies in chemotherapy. Methionine and purine antagonists and their relation to the sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 290-94, 1945.
- ROSENTHAL (M.C.), SAUNDERS (R.N.), SCHWARTZ (C.I.), ZANNOS (L.), PERZ SANTIAGO (E.) et DAMESHEK (W.). — The use of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in treatment of leukemia and leukosarcome. *Blood*, **6**, 804-24, 1951.
- SELIGMANN (M.), GRABAR (P.) et BERNARD (J.). — Etudes sur la constitution antigénique des leucocytes normaux et leucémiques. *Le Sang*, **52**, n° 1, 1955.
- SKIPPER (H.E.), RIDER (W.H.) et NIOLAN (C.W.). — The specificity of aminopterine for leukemic hematopoietic tissue. *Blood*, **5**, 5732-41.
- SKIPPER (H.E.), THOMPSON (J.R.), ELION (G.B.) and HITCHINGS (G.H.). — *Cancer Res.*, **14**, 294, 1954.
- SPARKS (S.J.), WALSH (M.E.), SEBASTIANELLI (L.), STEVENS (M.), LANDES (J.), HALLIDAY (S.L.) and OLESON (J.J.). — Chemotherapy of Rat leukemia. *Cancer Res.*, **10**, 753, 1954.
- STOCK (C.C.), REILLY (H.C.), BUCKLEY (S.M.), CLARKE (D.A.) and RHOADS (C.P.). — Asaserine, a new inhibitor substance studies with Crocker Mouse Sarcoma 180. *Nature*, **173**, 71-72, 1954.
- STOCK (C.C.), BIESELE (J.J.), BURCHENAL (J.H.), KARNOFSKY (D.A.), MOORE (A.E.) and SUGIURA (K.). — Folic acid analogs and experimental tumors. *Ann. N. Y. Acad. Science*, **52**, 1360-78, 1950.
- STOCK (C.C.). — Aspects of approaches in experimental chemotherapy. *Am. J. Med.*, **8**, 658-74, 1950.
- STURGIS (C.C.). — An exaluation of the nature, treatment, and prognosis of leukemia. *Proc. Inst. Med. Chicago*, **18**, 158-69, 1950.
- SUGIURA (K.L.). — The effects of 6-thiopurine and of 1,9-di (methanesulfonyl) nona, on the growth of a variety of mouse and rat tumours. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **1**, 55, 1953.
- THOMPSON (R.L.), WILKIN (M.L.), HITCHINGS (G.H.), ELION (G.B.), FALCO (E.A.) and RUSSEL (P.B.). — *Science*, **110**, 454.
- THORN (G.W.). — Hematological effects of ACTH and Cortisone. *Blood*, **5**, 785, août 1950.
- WINTROBE (M.M.). — ACTH et cortisone dans les troubles de l'hématopoïèse. *Amer. J. of Med.*, **9**, 715-717, 6 déc. 1950.
- WOOLEY (D.W.). — A study of antimetabolites. 1 vol. 270 p. Wiley, ed., New-York, 1952.
- YAMAMOTO (S.), YAMADA (T.), NAGATA (H.) et TEZIMA (I.). — *Nagoya Medicine*, vol. 67, 1, 59-94, 1953.
- ZAMECNICK (P.C.). — The biochemistry of neoplastic tissue. *Annual Rev. of Biochemistry*, **21**, 411, 1952.

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                 | 11 |
| CHAPITRE PREMIER. — La leucose aiguë .....                         | 13 |
| 1° Généralités .....                                               | 13 |
| 2° Historique du traitement .....                                  | 15 |
| 3° Traitement actuel .....                                         | 18 |
| CHAPITRE II. — La 6-Mercaptopurine .....                           | 21 |
| 1° Notions d'antimétabolite .....                                  | 21 |
| 2° Etude expérimentale de la 6-MP .....                            | 24 |
| CHAPITRE III. — Expérimentation clinique .....                     | 31 |
| 1° Définition .....                                                | 32 |
| 2° Leucémies aiguës de l'enfant .....                              | 33 |
| 3° Leucémies aiguës de l'adulte .....                              | 36 |
| CHAPITRE IV. — Observations des leucoses aiguës .....              | 39 |
| CHAPITRE V. — Interprétation des résultats cliniques :             |    |
| A) Discussion .....                                                | 71 |
| B) Accidents .....                                                 | 75 |
| C) Traitement à la 6-MP .....                                      | 77 |
| CHAPITRE VI. — Utilisation de la 6-MP dans d'autres hémopathies .. | 81 |
| CHAPITRE VII. — Observations .....                                 | 85 |
| CHAPITRE VIII. — Perspective d'avenir des antimétabolites .....    | 95 |
| CONCLUSIONS .....                                                  | 97 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                | 99 |



